



ALOTRASPLANTE DE TEJIDO COMPUESTO: BASES ANATÓMICO-EXPERIMENTALES Y APLICACIÓN A NUEVOS MODELOS DE CONOCIMIENTO PARA RECONSTRUCCIÓN DE EXTREMIDADES SUPERIORES

Tesis Doctoral



Alejandro Ruiz Moya

Sevilla, 2018

AGRADECIMIENTOS

A Kamila, mi mujer, siempre juntos, en los buenos y en los malos momentos. Mi mayor apoyo, la persona que pase lo que pase, siempre es capaz de sacarme una sonrisa cuando llego a casa, sin importar cuán duro haya sido el día.

A mi madre Ana María, mi padre José Luis, y mi hermano Álvaro, mi familia. Me enseñaron valores y la importancia del esfuerzo, y siempre me han apoyado desde el cariño de una familia unida.

Al Profesor Pedro Infante, tutor y director de esta tesis, cuyos buenos consejos y saber hacer me han acompañado durante toda mi formación de postgrado y han ayudado a que todos los proyectos llegaran a buen puerto.

Al Doctor Tomás Gómez Cía, director de esta tesis, profesional e innovador, que me dio la oportunidad y la idea de trabajar en este proyecto, y me ha ayudado y ha supervisado las diferentes etapas del mismo.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Las manos son esenciales para cualquier actividad de nuestra vida diaria. Su pérdida supone la total dependencia de una persona. El alotrasplante de tejido compuesto (ATC) de extremidad superior no está destinado a salvar vidas, sino que tiene como objetivo fundamental la recuperación funcional. Supone una alternativa terapéutica para defectos estructurales, funcionales y estéticos que no puedan ser abordados de otro modo, y representa el escalón más alto de la escalera reconstructiva. Es el fruto de los avances en los campos de la microcirugía, reimplantes, trasplante de órganos e inmunosupresión, pero aún a día de hoy se considera un procedimiento experimental. El primer ATC de extremidad superior exitoso se realizó en 1998. Existen dos indicaciones con consenso entre la comunidad científica: amputados bilaterales y amputados unilaterales de extremidad dominante, ambos con mala adaptación a prótesis. Tras dos décadas de experiencia y más de 100 extremidades trasplantadas, los resultados mundiales han demostrado que el ATC de extremidad superior es técnicamente posible y que permite obtener buenos resultados funcionales. La tasa de supervivencia de las extremidades ronda el 80%, siendo la principal causa de pérdida el rechazo crónico por mal cumplimiento de la inmunosupresión.

No existe un protocolo universalmente aceptado, por lo que los criterios de selección de donantes y receptores varían entre unos centros y otros. La selección de un receptor apropiado es un proceso complejo y multidisciplinar, en el que los factores psicosociales son los más importantes para el éxito, y los más difíciles de evaluar. La selección de donantes, por su parte, se hace en base a criterios fundamentalmente antropométricos, cumpliendo también criterios de inclusión y exclusión de carácter inmunológico, serológico y microbiológico.

Esta cirugía es de gran complejidad y precisa de un equipo multidisciplinar. Asimismo, es de gran ayuda conocer la anatomía tanto del receptor como del donante antes de la cirugía. Para ello se dispone de técnicas de imagen clásicas, y cada vez más, de la realidad virtual. El Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) lleva utilizando el software VirSSPA más de diez años, herramienta que genera modelos 3D virtuales a partir de imágenes convencionales 2D. Con él se ha realizado la planificación prequirúrgica de numerosas microcirugías reconstructivas, incluido un caso de ATC facial. Poder emplear técnicas de reconstrucción virtual 3D como esta, u otras como el escaneado de superficie, como herramienta para la selección óptima de donantes de extremidad superior y para planificación quirúrgica, facilitaría en gran medida diferentes etapas del proceso y ayudaría al equipo quirúrgico en su ejecución, pudiendo seleccionar extremidades donantes apropiadas para cada receptor y permitiendo practicar la cirugía en un entorno sin riesgo.

La impresión 3D es una tecnología que se basa en modelos 3D virtuales informáticos para la creación de modelos 3D físicos mediante la adición sucesiva de capas de material. Por primera vez los cirujanos pueden tener a su disposición antes de la cirugía modelos a escala real de las áreas a intervenir. Como etapa final del proceso de donación, esta tecnología también podría utilizarse para la fabricación a medida de építesis reconstructivas de extremidad superior.

OBJETIVOS

- 1) Realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible, conocer el estado actual de la técnica y estudiar las bases anatómicas de un modelo de disección y ATC de extremidad superior.
- 2) Elaborar un protocolo de ATC bilateral específicamente adaptado a las características concretas de un potencial paciente de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Cirugía Plástica del HUVR, que tenga en cuenta las mejores evidencias científicas disponible.
- 3) Describir la técnica quirúrgica y exponer los resultados de los ensayos de ATC de extremidad superior realizados para la reconstrucción de pacientes amputados, sobre una muestra representativa de especímenes humanos criopreservados.
- 4) Incorporar la herramienta informática VirSSPA y el escáner de superficie de ayuda en la planificación preoperatoria, la selección del donante y el diseño digital de los modelos de aloinjertos para la reconstrucción de defectos severos mediante microcirugía reconstructiva.
- 5) Analizar la tecnología de digitalización de imagen mediante las herramientas de realidad virtual VirSSPA e impresión 3D, como ayuda para la elección del donante y en la planificación de la cirugía de ATC de extremidad superior:
 - Comparar las mediciones llevadas a cabo con el software VirSSPA y las mediciones realizadas de forma analógica, para validar su utilidad y la correlación existente entre ambos métodos de medición.
 - Comparar la variabilidad interobservador en la recogida de medidas antropométricas sobre especímenes cadavéricos, empleando mediciones digitales frente a mediciones analógicas.
- 6) Fabricación de éptesis a medida para la restauración del donante mediante la utilización de herramientas informáticas de ayuda en diseño digital y tecnología de prototipado rápido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Planificación preoperatoria mediante técnicas de imagen, recogida de datos y protocolo quirúrgico:

Se creó un protocolo experimental adaptado a un potencial receptor de ATC de extremidad superior amputado bilateralmente a nivel de la articulación radiocubitocarpiana. El equipo quirúrgico practicó la cirugía en 12 extremidades superiores humanas de cadáver criopreservadas, que sirvieron para realizar 12 disecciones y 12 trasplantes a nivel del tercio distal del antebrazo. Cada pieza sirvió como donante y como receptor.

Antes de cada disección, se realizó un escáner de superficie y un angioTAC a cada pieza para su posterior reconstrucción 3D. Con estas reconstrucciones se llevaron a cabo disecciones virtuales con VirSSPA, obteniendo 12 manos donantes y 12 antebrazos receptores virtuales. A cada antebrazo se le trasplantaron todas las demás manos siempre respetando la lateralidad, sumando un total de 72 trasplantes virtuales.

Se utilizaron estos mismos modelos virtuales para elaborar epítesis a medida en poliuretano a escala real mediante impresión 3D para la reconstrucción del donante.

El protocolo de extracción dio comienzo con la medición analógica por tres observadores de las 11 variables anatómicas recogidas en el protocolo de la *University of California Los Angeles* (UCLA) para selección de donantes. Estas medidas también se tomaron por tres observadores mediante otros dos métodos de medida: de manera virtual en las reconstrucciones 3D y de manera analógica en las epítesis reconstructivas.

Posteriormente se realizaron las disecciones analógicas de cada pieza, según la siguiente secuencia: disección de plastias cutáneas, venas superficiales, disecciones vasculares, disecciones neurales, disección de los tendones flexores y extensores, y finalmente osteotomías. Los trasplantes se realizaron siguiendo la siguiente secuencia: en primer lugar la osteosíntesis, seguido de la revascularización arteriovenosa, las tenorrafias, neurorrafias, y finalmente la adaptación cutánea.

Estudio estadístico. Análisis de fiabilidad y concordancia, validación y correlación:

Para determinar la fiabilidad y validez de la selección de donantes mediante la medición de las 11 variable UCLA tomadas de manera analógica en cadáver, virtual en modelos 3D, y analógica en epítesis de reconstrucción, se diseñó un estudio de correlación intraclase entre tres observadores independientes. Los resultados se analizaron en dos escenarios diferentes: concordancia entre los tres observadores con cada método de medida por separado, y concordancia entre los tres métodos.

En segundo lugar, se planteó un estudio para valorar la relación existente entre el método de selección de donantes predominante a nivel mundial, con técnicas de selección basadas en imagen y en medidas analógicas concretas.

Se elaboró un panel de 12 diapositivas en PowerPoint, una por cada extremidad cadavérica: cada diapositiva incluiría la reconstrucción 3D virtual de la extremidad original y el trasplante virtual de las otras cinco manos de su lado al antebrazo original. En cada diapositiva se incluyeron las visiones volares y dorsales. Se definió un panel de 10 expertos clínicos que evaluó el grado de concordancia de cada trasplante virtual entre antebrazo y mano, expresándolo de forma numérica de 1 a 5 de menor a mayor concordancia.

Se definieron dos variables de estudio: la suma de las puntuaciones de los 10 observadores para cada trasplante virtual, y la diferencia de las 11 mediciones UCLA entre la extremidad de la mano trasplantada y del antebrazo trasplantado. Se estudió la correlación mediante el test no paramétrico de la Rho de Spearman.

RESULTADOS:

Resultados del protocolo experimental:

Se realizaron en total 12 simulacros de disección y otros 12 de ATC, generando un total de 24 experimentos quirúrgicos. Cada nueva mano donante disecada fue trasplantada al antebrazo de la pieza anterior.

Resultados del diseño y fabricación de prótesis a medida escala 1:1 mediante impresión 3D para reconstrucción del donante:

Se realizaron réplicas fidedignas de las manos trasplantadas, en poliuretano de similar color a la piel humana, que reconstruyeron de manera satisfactoria los antebrazos donantes. El tiempo de impresión fue 5,5-14,5 horas. Esta variabilidad se debió al tamaño de las piezas, que mostraron grandes diferencias entre unos casos y otros.

Resultados del análisis estadístico:

Análisis de fiabilidad, validación y reproducibilidad del método de medida:

La medición analógica en piezas cadavéricas mostró una fiabilidad excelente en la medición del 100% de las variables. La medición en modelos virtuales 3D por su parte, mostró una fiabilidad excelente en la medición del 90% de las variables, con resultados no significativos en el 10%. La medición en prótesis de reconstrucción mostró una fiabilidad excelente en la medición del 80% de las variables.

La medición analógica aparece como el método más fiable y con mayor concordancia en el 50% de variables, y en segunda posición en el 40%, seguido de la medición sobre prótesis reconstructivas como método más fiable en el otro 50% de variables, y en segunda posición en el 20%. La medición en modelos 3D aparece como el método menos fiable.

Para variables lineales, la medición analógica de superficie mostró una concordancia excelente en el 100% de variables, y aparece como el método más fiable, presentando los valores más altos de concordancia en el 60% de las variables. Le sigue la medición en prótesis reconstructivas, presentando los valores más altos de fiabilidad en el 40% de variables. La medición 3D presenta los menores valores para el 60% de variables.

En cuanto a diámetros, la medición analógica en superficie y la medida en modelos 3D mostraron una concordancia excelente para el 100% de dichos diámetros. Sin embargo, la medición analógica en prótesis reconstructivas presenta los valores más altos de concordancia en el 60% de las variables, seguida de la medición analógica de superficie, presentando los valores más altos de fiabilidad en el 40% de variables. La medición 3D presenta los menores valores para el 60% de variables.

En cuanto a los resultados del segundo estudio de concordancia para la validación del método de medida con las tres herramientas, la concordancia entre métodos fue excelente en el 87,5% de variables, mientras que fue regular-buena en el 12,5%.

Para variables lineales, en un 66,67% los tres métodos de medida mostraron una concordancia excelente, mientras que en cuanto a diámetros, fue excelente en el 100% de variables.

Estudio de correlación para selección óptima de donantes:

Se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con valores del coeficiente de Spearman oscilando entre -0,388 y -0,567, para las 10 medidas estudiadas del protocolo UCLA.

Resultados del protocolo quirúrgico: disección y trasplante analógico de extremidades superiores:

La herramienta VirSSPA demostró su utilidad y fue satisfactoriamente integrada a la planificación prequirúrgica, realizando reconstrucciones virtuales 3D de cada espécimen, que sirvieron para tomar mediciones y para realizar disecciones y trasplantes virtuales. El escáner de superficie, por el contrario, no fue capaz de realizar modelos 3D de calidad.

Disección analógica:

El abordaje cutáneo se diseñó mediante una incisión en boca de pez con 4 colgajos fasciocutáneos, en el antebrazo un colgajo volar y otro dorsal, y en la mano un colgajo radial y otro cubital. Las venas cefálica y basílica fueron identificadas y referenciadas sistemáticamente.

El pedículo cubital se encontró en todos los casos protegido bajo el músculo flexor cubital del carpo, en compañía del nervio cubital. El pedículo radial se encontró en todos los casos entre los músculos flexor radial del carpo y braquioradial, separado del nervio radial, que discurría más radial y dorsal bajo el tendón del músculo braquioradial. Las disecciones vasculares se continuaron proximalmente hasta el nacimiento de ambos en la arteria y vena humerales. El nervio cubital fue localizado viajando en estrecha relación con el pedículo vascular cubital bajo el flexor cubital del carpo. El nervio radial se localizó y disecó en estrecha relación bajo el tendón del músculo braquioradial. Por su parte el nervio mediano fue localizado en el tercio distal del antebrazo, en todos los casos viajando entre los tendones del flexor radial del carpo y del palmar largo.

Se realizaron las disecciones tendinosas en los tercios distal y medio del antebrazo, primero por el aspecto palmar y luego por el dorsal, referenciándolos según sus iniciales de la nómina anatómica en latín. Las osteotomías se realizaron a 6 cm desde la articulación radiocubital, preservando una longitud ósea para una osteosíntesis mediante placa y tornillos.

Trasplante analógico:

La osteosíntesis se realizó por el aspecto palmar de cúbito y radio mediante placa bloqueada con dos tornillos por cada extremo. A continuación, se realizaron las tenorrafias de los tendones extensores utilizando un marco *cruciate*. Después se realizaron las suturas vasculares de los pedículos cubital y radial mediante una sutura termino-terminal con puntos sueltos de nylon 5-0. Más tarde se realizaron las neurorrafias de los nervios cubital, radial y mediano, mediante suturas epineurales con puntos sueltos de nylon 8-0. Seguidamente se realizaron las tenorrafias de los tendones flexores, también con un marco *cruciate* con nylon 3-0. Más tarde se realizaron las anastomosis termino-terminales de las venas superficiales, y finalmente se procedió a la sutura de los colgajos cutáneos.

Resultados del protocolo quirúrgico virtual. Disección y trasplante virtual de extremidades superiores:

Dissección y trasplante virtual:

72 ATC digitales 3D fueron obtenidos de las combinaciones de cada mano y antebrazo de cada uno de los 12 modelos virtuales 3D de los especímenes cadavéricos mediante VirSSPA.

Fase clínica:

Se diseñó un protocolo específico para la realización de un ATC bilateral en nuestro potencial paciente receptor, adaptado al HUVR. Se formó un equipo multidisciplinar compuesto por especialistas de diferentes servicios del HUVR. Para integrar y coordinar este equipo, el protocolo se sustentó en la metodología del Diseño de Procesos Asistenciales Integrados, estructurando el proceso asistencial del paciente en distintos niveles de arquitectura, del Nivel I (el más macro y global) al IV (el más micro), condensando grandes cantidades de información compleja sobre procedimientos en diagramas y esquemas. Este protocolo incluye desde la valoración de un potencial donante hasta la necesidad de realizar biopsias para la monitorización, pasando por todas las etapas quirúrgicas.

La inmunosupresión propuesta para nuestro paciente comienza con una inducción con basiliximab, seguido de una triple terapia de mantenimiento con micofenolato, esteroides y tacrolimus.

CONCLUSIONES

- 1) El ATC de extremidad superior se considera una técnica experimental. La indicación fundamental son los amputados bilaterales con mala adaptación a prótesis. La correcta selección de donantes y receptores es crucial. Los resultados muestran un alto grado de función y recuperación de la calidad de vida. Las cifras de rechazo son bajas, siempre que se cumpla la inmunosupresión. La pauta más utilizada es "la triple terapia". Las complicaciones en el ATC se relacionan principalmente con dicha inmunosupresión.
- 2) Se ha elaborado un protocolo de ATC de extremidad superior específicamente adaptado al HUVR y a nuestro potencial candidato, involucrando a un equipo multidisciplinar organizado según la metodología del Diseño de Procesos Asistenciales Integrados, que incorpora las nuevas tecnologías de realidad virtual 3D y el entrenamiento del equipo quirúrgico.
- 3) No existe un protocolo quirúrgico universal. El equipo quirúrgico del HUVR se entrenó en el más habitual, inspirado en la cirugía de reimplante, según el orden: abordaje cutáneo, osteosíntesis, tenorrafias extensoras, anastomosis vasculonerviosas, tenorrafias flexoras y adaptación cutánea. El balance entre flexores y extensores de muñeca y dedos fue satisfactorio en la mayor parte de trasplantes en cadáver, observándose cascada cubital.

- 4) VirSSPA ha demostrado ser de gran utilidad en la creación de modelos virtuales 3D a partir de extremidades reales, que han servido para la selección de donantes mediante la valoración de medidas analógicas de superficie y para la planificación preoperatoria de ATC mediante disecciones y trasplantes virtuales. Por su parte, el escáner de superficie no ha resultado útil para las tareas mencionadas.
- 5) La medición analógica, la medición en modelos 3D virtuales con VirSSPA y la medición en epítesis de reconstrucción, han demostrado ser fiables y reproducibles en grado muy similar para la selección de donantes de extremidad superior. Entre los tres, la medición analógica posee mayor relevancia clínica, seguida de la medición 3D.
Para la selección de donantes deben emplearse medidas de fácil obtención con criterios muy bien definidos. Las medidas circunferenciales poseen mayor relevancia clínica y son más fiables.
- 6) La fabricación de epítesis reconstructivas para ATC de extremidad superior mediante impresión 3D es una técnica fiable, reproducible, económica y de rápida ejecución, permitiendo la reconstrucción del cadáver en tiempo y forma. Las epítesis customizadas han probado ser fieles réplicas de la realidad en dimensiones, tacto y aspecto.

PALABRAS CLAVE

Alotrasplante de tejido compuesto, trasplante, extremidad superior, reconstrucción, realidad virtual, impresión 3D.

INDICE

1- INTRODUCCIÓN:	19
1.1. Epidemiología:	19
1.2. Objetivos del alotrasplante microvascularizado de extremidad superior:	20
1.3. Alotrasplante de tejido compuesto (ATC) microvascularizado:	20
2-ESTADO DEL ARTE:	23
2.1. Historia del alotrasplante microvascularizado de extremidad superior:	23
2.2. Objetivos e indicaciones del alotrasplante de extremidad superior:	23
2.2.1. Indicaciones y contraindicaciones:	24
2.2.2. Selección de receptores:	24
2.2.3. Selección de donantes:	29
2.2.4. Consideraciones éticas:	32
2.3. Planificación quirúrgica preoperatoria:	32
2.3.1. Técnicas de imagen:	33
2.3.1.1. Técnicas convencionales:	33
2.3.1.2. Realidad virtual aplicada a la planificación quirúrgica:	34
2.3.1.2.1. VirSSPA: realidad virtual aplicada a la planificación quirúrgica:	34
2.3.1.2.2. Escaneo de superficie aplicado a la planificación quirúrgica:	36
2.3.1.3. Modelos tridimensionales para la planificación quirúrgica:	36
2.3.2. Protocolo y coordinación de equipo multidisciplinar:	39
2.3.3. Reconstrucción del donante:	42
2.4. Técnica quirúrgica y rehabilitación:	42
2.4.1. Técnica quirúrgica:	44
Preparación del receptor:	44
Procedimiento de extracción en el donante:	45
Reconstrucción del donante:	47
Osteosíntesis del trasplante:	47
Anastomosis vasculares:	48
Reparación tendinosa y muscular:	48
Reparación nerviosa:	49
Adaptación y cierre de los colgajos cutáneos:	49
Monitorización del trasplante:	50
2.4.2. Rehabilitación:	50
2.5. Funcionalidad del alotrasplante de extremidad superior:	51
2.5.1. Métodos de valoración y medida de los resultados funcionales:	52
2.5.2. Resultados funcionales:	56
2.5.3. Complicaciones no relacionadas con la inmunosupresión y morbilidad:	56
2.5.3.1. Supervivencia de pacientes y alotrasplantes:	57
2.5.3.2. Rechazos agudo y crónico:	57
Rechazo agudo:	58
Inmunidad humoral, rechazo agudo mediado por anticuerpos:	60
Rechazo crónico:	60
2.5.3.3. Otras complicaciones no relacionadas con la inmunosupresión:	61
2.5.4. Costes:	62
2.6. Inmunosupresión:	62

2.6.1. Inmunidad específica del trasplante y patogénesis del rechazo:.....	63
2.6.2. Agentes inmunosupresores, terapias habituales y nuevas estrategias:	65
2.6.2.1. Agentes inmunosupresores:.....	65
2.6.2.2. Terapias y protocolos inmunosupresores habituales:.....	65
2.6.2.3. Nuevas estrategias en inmunosupresión:.....	67
2.6.3. Complicaciones y efectos secundarios derivados de la inmunosupresión:	67
2.6.4. Infecciones por oportunistas y profilaxis:.....	69
3-OBJETIVOS:	75
3.1. Planteamiento del problema:	75
3.2. Objetivos:	77
4-MATERIAL Y MÉTODOS:	79
4.1. Introducción al proyecto y financiación:.....	79
4.1.1. Candidato a receptor de ATC de extremidad superior:	79
Anamnesis:.....	79
Inclusión en un programa de ATC de extremidad superior:.....	80
4.1.2. Inicio del proyecto y financiación:	82
4.2- Fase preclínica experimental:	83
4.2.1. Obtención y descripción de los especímenes cadavéricos:.....	83
4.2.2. Protocolo experimental:	84
4.2.2.1. Experimentos de disección-extracción (Fig. 13):	84
4.2.2.2. Experimentos de alotrasplante (Fig. 14):.....	86
4.2.3. Realidad virtual aplicada a la planificación quirúrgica:	88
4.2.3.1. Generación y tratamiento de modelos virtuales tridimensionales mediante VirSSPA y archivos DICOM de estudios TAC:	88
Procesado de imágenes virtuales:.....	89
Optimización y compresión de imágenes virtuales:	90
Diseño asistido por computador (CAD):.....	93
4.2.3.2. Generación de modelos virtuales tridimensionales mediante escáner de superficie:	93
Obtención de imágenes:.....	93
Diseño asistido por computador (CAD):.....	94
4.2.4. Diseño y fabricación de prótesis a medida escala 1:1 mediante impresión 3D para reconstrucción del donante:.....	94
4.2.4.1. Impresión 3D de prótesis a escala real para reconstrucción del donante:.....	94
Procesado para la impresión:.....	94
Impresión 3D:.....	95
Procesado final de las epítesis:	95
4.2.4.2. Fabricación de férulas de termoplástico para reconstrucción del donante:	96
Fabricación de las férulas de termoplástico:	96
4.2.5. Protocolo de evaluación y medición de las variables de interés:	97
4.2.6. Protocolo quirúrgico analógico: disección y trasplante de extremidades superiores: ..	99
4.2.6.1. Disección analógica:.....	99
4.2.6.2. Trasplante analógico:.....	101
4.2.7. Protocolo quirúrgico virtual: disección y trasplante de extremidades superiores	103
4.2.7.1. Disección virtual:.....	103
4.2.7.2. Trasplante virtual:.....	103
4.2.8. Recogida de imágenes y videos intraoperatorios:	104
4.2.9. Estudio estadístico:.....	104

4.2.9.1. Análisis de fiabilidad y concordancia, validación y reproducibilidad del método de medida:	104
4.2.9.2. Selección óptima de donantes, estudio de correlación:	106
5-RESULTADOS:	111
5.1- Resultados de la fase preclínica experimental:	111
5.1.1. Resultados del protocolo experimental:	111
5.1.2. Resultados de la fabricación de los biomodelos:	115
5.1.2.1. Generación de modelos virtuales tridimensionales mediante VirSSPA y archivos DICOM de estudios TAC:	116
5.1.2.2. Generación de registros fotográficos y de modelos virtuales tridimensionales mediante escáner de superficie:	118
5.1.3. Resultado del diseño y fabricación de prótesis a medida escala 1:1 mediante impresión 3D para reconstrucción del donante:	121
5.1.4. Resultados de evaluación y medición de las variables de interés:	125
5.1.5. Resultados del análisis estadístico:	130
5.1.5.1. Análisis de fiabilidad y concordancia, validación y reproducibilidad del método de medida:	130
Longitud desde el pliegue palmar de la muñeca hasta la punta del tercer dedo.	130
Longitud desde la primera comisura hasta la punta del tercer dedo.	131
Longitud del pulgar desde su base hasta su punta.	131
Diámetro de pulgar en su base.	132
Longitud del índice desde su base hasta su punta.	133
Diámetro de índice en su base.	134
Diámetro del tercer dedo en su base.	134
Longitud de la línea de Kaplan.	135
Diámetro de la mano medido a nivel de la línea de Kaplan.	136
Diámetro de la muñeca a nivel del pliegue.	136
Distancia desde la punta de la apófisis estiloides del cúbito hasta el extremo más proximal del olécranon.	137
Longitud desde el pliegue palmar de la muñeca hasta la punta del tercer dedo.	141
Longitud desde la primera comisura hasta la punta del tercer dedo.	141
Longitud del pulgar desde su base hasta su punta.	142
Diámetro de pulgar en su base.	142
Longitud del índice desde su base hasta su punta.	142
Diámetro de índice en su base.	143
Diámetro del tercer dedo en su base.	143
Longitud de la línea de Kaplan.	144
Diámetro de la mano medido a nivel de la línea de Kaplan.	144
Diámetro de la muñeca a nivel del pliegue.	145
5.1.5.2. Estudio de correlación para selección óptima de donantes:	145
Longitud desde el pliegue palmar de la muñeca hasta la punta del tercer dedo.	156
Longitud desde la primera comisura hasta la punta del tercer dedo.	157
Longitud del pulgar desde su base hasta su punta.	157
Diámetro de pulgar en su base.	158
Longitud del índice desde su base hasta su punta.	158
Diámetro de índice en su base.	159

Diámetro del tercer dedo en su base.....	159
Longitud de la línea de Kaplan.	160
Diámetro de la mano medido a nivel de la línea de Kaplan.....	160
Diámetro de la muñeca a nivel del pliegue.	161
<i>5.1.6. Resultados del protocolo quirúrgico: disección y trasplante analógico de extremidades superiores:.....</i>	<i>161</i>
5.1.6.1. Disección analógica:.....	161
5.1.6.2. Trasplante analógico:.....	167
<i>5.1.7. Resultados del protocolo quirúrgico virtual: disección y trasplante virtual de extremidades superiores:</i>	<i>170</i>
5.1.7.1. Disección virtual:.....	170
5.1.7.2. Trasplante virtual:.....	174
5.2- Fase clínica, alotrasplante de extremidad superior bilateral en paciente real:.....	177
5.2.1. Equipo multidisciplinar para la realización del ATC de extremidad superior en el HUVR:	177
5.2.2. Coordinación del equipo multidisciplinar para la preparación y realización del ATC de extremidad superior, y seguimiento del paciente trasplantado:	178
5.2.3. Régimen de inmunosupresión, monitorización del rechazo y profilaxis de infecciones oportunistas:	187
5.2.3.1. Régimen de inmunosupresión:.....	187
5.2.3.2. Monitorización clínica del rechazo:	188
5.2.3.3. Profilaxis de infecciones oportunistas:	189
5.2.4. Actuación ante un potencial donante:	190
5.2.4.1. Criterios de selección del donante:	190
Interrelación entre la coordinación de trasplantes y el equipo extractor:.....	190
Características del donante multiorgánico con criterios de muerte cerebral requeridas:.....	190
5.2.4.2. Protocolo de actuación ante un potencial donante:	191
Mantenimiento del donante:.....	191
Protocolo de actuación ante un potencial donante (Figs. 88-89):	191
6- DISCUSIÓN:.....	195
6.1. Estado actual, bases anatómicas y funcionales para la reconstrucción de pacientes amputados mediante ATC:.....	195
6.1.1. Indicaciones de ATC de extremidad superior:	195
6.1.2. Resultados mundiales hasta la fecha de ATC de extremidad superior:.....	198
6.1.3. Selección de receptores y donantes:	207
6.1.4. Inmunosupresión:.....	209
6.1.5. Costes:	216
6.2. Protocolo específico de ATC de extremidad superior adaptado:	218
6.3. Técnica quirúrgica:	219
6.4. Incorporación de nuevas herramientas informáticas para planificación preoperatoria en casos complejos de microcirugía reconstructiva:	222
Software VirSSPA:.....	222
Escaneado de superficie:	223
Impresión 3D:.....	224
6.5. Tecnología de digitalización de imágenes, VirSSPA e impresión 3D como ayuda para la toma de decisiones en la selección del donante y en la planificación de la cirugía de ATC de extremidad superior:.....	225

6.5.1. Validación del método de medida para selección de donantes:	226
6.5.1.1. Estudio de concordancia entre tres observadores para tres métodos diferentes de medida:	226
6.5.1.2. Estudio de concordancia entre tres métodos diferentes de medida:	230
6.5.2. Estudio de correlación para selección óptima de donantes:	235
6.6. Fabricación de epítesis a medida mediante diseño digital y prototipado rápido para reconstrucción del donante:	238
7- CONCLUSIONES:	241
Referencias:	243
ANEXOS:	258
Anexo I: cuestionarios para valoración de función del ATC de extremidad superior:	258
Anexo II: informe del Comité de Ética del HUVR:	268
Anexo III: documento de consentimiento informado de ATC de extremidad superior de la UGC de Cirugía Plástica, Reparadora y Grandes Quemados del HUVR:	269
Anexo IV: ficha modelo de recogida de datos para cada uno de los 24 experimentos:	272
Anexo V: cuestionario para valoración por parte de diez expertos en ATC de la concordancia e idoneidad de los trasplantes virtuales, entre manos y antebrazos.	274

1- INTRODUCCIÓN:

El papel que las extremidades superiores juegan en la vida de un individuo es de incalculable valor. Las manos son esenciales para prácticamente cualquier actividad de nuestra vida diaria y laboral. Además, son una parte básica de nuestra apariencia y juegan un rol fundamental en nuestro desarrollo físico y psicológico, así como en nuestras relaciones sociales e interpersonales (1).

La pérdida de una extremidad superior supone un hecho devastador, no sólo desde un punto de vista funcional, sino también desde un punto de vista psicológico. La ausencia de una mano genera una pérdida de función tal que convierte al afectado en incapacitado en mayor o menor grado, según sea la extremidad dominante o no, máxime si la pérdida es bilateral, pasando esta persona a ser totalmente dependiente hasta para las actividades más básicas del día al día, como alimentarse o vestirse (1). Todos estos aspectos ponen de manifiesto la importancia de recuperar la función de las extremidades superiores tras su amputación para que los pacientes afectados vuelvan a ser independientes y aptos para las actividades de la vida diaria, mejorando así su calidad de vida.

1.1. Epidemiología:

Los datos publicados en cuanto a la frecuencia de la pérdida de las extremidades superiores son escasos y además varían en cuanto a región geográfica. Se estima que en Estados Unidos hay en torno a 1,6 millones de personas que han perdido alguna extremidad: 540.000 habrían perdido una o ambas extremidades superiores. Además, hay que considerar también aquellas personas que han sufrido importantes traumatismos en el miembro superior, aunque no los hayan perdido, pero que suponen una pérdida importante de función, cifra que se estima en aproximadamente 498.000 personas, de las cuales unas 34.000 están catalogadas como lesiones graves invalidantes (2).

En Noruega por ejemplo, la prevalencia de amputados a nivel de la articulación radiocarpiana o más proximal se sitúa en 11,6 por cada 100.000 habitantes (3).

Sí hay datos homogéneos es en cuanto a las causas y a sectores de la población en mayor riesgo (2-4): la amputación de extremidad superior se da fundamentalmente en varones jóvenes y por causa traumática, seguido a distancia de infecciones y anomalías congénitas. En pacientes de edad avanzada predominan las amputaciones secundarias a enfermedad vascular periférica o a toxicidad medicamentosa.

Hoy por hoy no existe un método ideal para recuperar la función de las extremidades superiores amputadas. Actualmente, la técnica de elección son las prótesis, aunque con importantes limitaciones en cuanto a la función, la sensibilidad y la maniobrabilidad de las mismas, pese a los continuos avances en su desarrollo y fabricación (1). Recientemente, desde finales del pasado siglo (5-6), el alotrasplante de tejido compuesto microvascularizado (ATC) de extremidad superior de donante en muerte cerebral se ha erigido como una opción viable para la recuperación de la función e independencia en estos pacientes.

1.2. Objetivos del alotrasplante microvascularizado de extremidad superior:

Al contrario que otros trasplantes de órgano sólido (TOS), el ATC de extremidad superior no está destinado a salvar la vida del individuo. A diferencia de ellos, tiene como objetivo fundamental la recuperación funcional del paciente, siendo capaz de valerse por sí mismo para las actividades de la vida diaria (1,7), lo que supone un salto cuantitativo para su calidad de vida. Para ello se requiere no sólo que el trasplante sobreviva, sino que además el paciente debe recuperar la capacidad motora y la sensibilidad, además de integrar psicológicamente como parte de sí mismo la extremidad trasplantada (8).

Otros objetivos del ATC de extremidad superior son paliar la repercusión psicológica que supone la pérdida de las mismas, y la reinserción social del sujeto, incluso pudiendo una importante proporción de pacientes volver a trabajar.

1.3. Alotrasplante de tejido compuesto (ATC) microvascularizado:

El ATC se define como la transferencia vascularizada (alotrasplante compuesto vascularizado) de diferentes tejidos (piel, grasa, nervio, músculo, hueso, etc.) con diferentes antigenicidades, de un individuo a otro como una única unidad funcional. Esta técnica no está considerada como un TOS, aunque se inspira en ellos en numerosos aspectos, como por ejemplo la selección de donantes o la conservación de las piezas hasta su trasplante.

El ATC microvascularizado es una opción de tratamiento para defectos estructurales, funcionales y estéticos que no puedan ser abordados de otro modo, y representa el escalón más alto de la escalera reconstructiva (8,9). Esta opción de tratamiento es el fruto de los avances en los campos de la microcirugía, TOS e inmunosupresión, pero aún a día de hoy se considera un procedimiento experimental (4).

Hasta la fecha se han realizado ATCs tan diversos como de extremidad superior, de cara, de pared abdominal, de lengua y de laringe (9) (Fig. 1A-D).

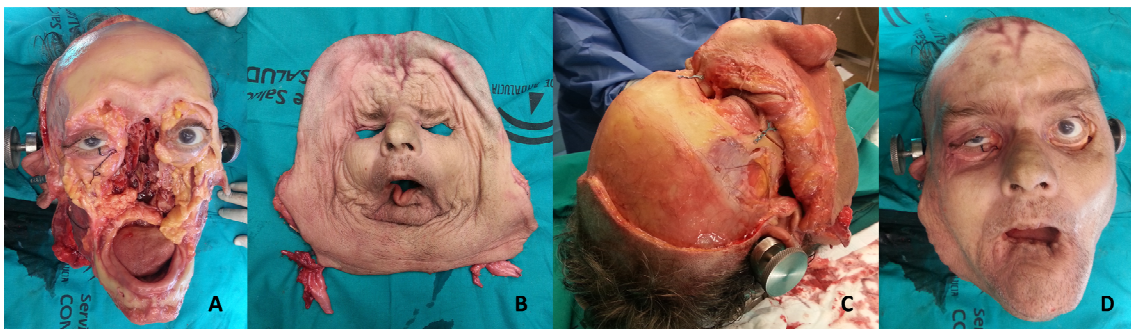


Fig. 1 A-D: ATC facial experimental en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

La ventaja fundamental de un ATC es que permite la restauración de unidades funcionales completas con unos resultados estéticos sobresalientes. Este binomio función-estética es inalcanzable con otras técnicas. Entre otras ventajas cabe destacar

que es capaz de reemplazar tejidos perdidos o dañados de un paciente por tejidos de similares características de un donante (*like for like replacement*), lo cual elimina la morbilidad de zonas donantes autólogas y además, el hecho de que tengan un gran componente cutáneo, permite la monitorización vascular así como la inmunológica, detectando tanto problemas de índole vascular como episodios de rechazo, esencial para una rápida actuación (10).

No obstante, esta técnica no está exenta de desventajas. La fundamental es la necesidad de terapia inmunosupresora de por vida, con todos los riesgos y potenciales efectos secundarios que conlleva, así como los costes asociados. Además, hay que considerar una serie de aspectos psicológicos y éticos que deben ser tenidos muy en cuenta (10).

Existe un registro internacional fundado en 2002, el IRHCTT por sus siglas en inglés (*The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation*, www.handregistry.com), cuyo propósito es recoger información detallada de cada ATC de extremidad superior desde su realización hasta el seguimiento a largo plazo: resultados funcionales, complicaciones, valoración del riesgo-beneficio, etc. Este registro se actualiza periódicamente y recaba datos a partir de la comunicación voluntaria de los casos realizados por los diferentes equipos. Constituye la mejor fuente de información disponible sobre esta área de conocimiento en este momento (11).

2-ESTADO DEL ARTE:

2.1. Historia del alotrasplante microvascularizado de extremidad superior:

La era de los ATCs dio comienzo en el año 1954, cuando el doctor y cirujano plástico (y a la postre premio Nobel) Joseph E. Murray y su equipo trasplantaron el primer órgano sólido de la historia, un riñón, entre gemelos homocigóticos univitelinos (12).

El primer intento de alotrasplante de extremidad superior, y a la vez primer intento de ATC, tuvo lugar en el año 1964 en Ecuador por Gilbert (13) y su equipo. Se trató de un trasplante unilateral que, aunque exitoso desde el punto de vista técnico y quirúrgico, fracasó dos semanas después y se acabó perdiendo a causa del rechazo agudo. A pesar de que demostraron que técnicamente era posible, pusieron de manifiesto que por aquella época no se disponía de los conocimientos necesarios en cuanto a inmunología ni fármacos inmunosupresores. Podría hablarse por tanto de un avance en el campo de la cirugía muy por delante de su tiempo.

Habría que esperar décadas hasta el siguiente intento de ATC de extremidad superior, también unilateral, realizado en Lyon, Francia, en 1998 por Dubernard y su equipo (5). De igual manera que en el primer caso, a pesar de ser técnicamente un éxito, el ATC también se acabó perdiendo tres años más tarde, en 2001, pero en este caso debido al rechazo crónico motivado por el mal cumplimiento terapéutico de la medicación inmunosupresora por parte del paciente.

El tercer caso, de nuevo unilateral, tuvo lugar pocos meses después, en 1999 en Louisville, Estados Unidos (6). Fue un éxito y se convirtió en el primer ATC de extremidad superior exitoso a largo plazo, con lo que quedaba demostrada la posibilidad real de hacer frente al rechazo agudo y crónico en este procedimiento. Este paciente vive actualmente y aún conserva su extremidad, y está considerado como el paradigma de los resultados que se pueden conseguir con esta técnica, un régimen moderno de inmunosupresión y un buen cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Desde estas primeras experiencias, muchos más centros en diferentes países han intentado con éxito trasplantes de extremidad superior.

A pesar de ser considerado aún como un procedimiento experimental, los resultados cosechados hasta la fecha son positivos teniendo en cuenta su complejidad, como analizaremos a lo largo de este proyecto.

La experiencia adquirida durante estos años ha servido para sentar unas bases y aprender donde se sitúan los límites de lo posible y lo viable.

2.2. Objetivos e indicaciones del alotrasplante de extremidad superior:

Además de las ventajas comunes a todo ATC ya expuestas, reemplazar la parte ausente por tejidos de semejantes características (*like for like*) y evitar la morbilidad de una zona donante, cuando comparamos el trasplante de manos con las prótesis actuales aparecen otra serie de ventajas (1):

- Es una extremidad silenciosa que no tiene averías mecánicas.
- El individuo la porta en todo momento.
- Es ligera.
- Es estéticamente agradable.
- Está caliente al tacto.
- Está compuesta por tejido biológico y se repara por sí misma.
- Posee sensibilidad tanto táctil y térmica como propioceptora, inigualable por una prótesis.

Todo ello hace que sea mucho más fácil de integrar psicológicamente para el individuo que las prótesis convencionales. Por el contrario, la necesidad de un régimen inmunosupresor de por vida, con los potenciales efectos secundarios que ello conlleva, ha evitado que se generalice su uso por el momento. A ello se deben sumar las desventajas de una rehabilitación muy exigente y los costes de la medicación.

2.2.1. Indicaciones y contraindicaciones:

Ya se avanzó que se trata de un procedimiento aún experimental, por lo que no existen indicaciones y contraindicaciones absolutas y universalmente aceptadas por el momento (14). La diferencia de criterios en cuanto a indicaciones entre los diferentes grupos se ha centrado fundamentalmente en valorar el riesgo-beneficio del trasplante y la mejora de calidad de vida frente a los potenciales riesgos postoperatorios de una inmunosupresión de por vida (15). Sin embargo, sí existen dos indicaciones con consenso entre la comunidad científica en cuanto a ATC microvascularizado de extremidad superior (14,16-17):

- Amputados bilaterales.
- Amputados unilaterales de extremidad dominante con mala adaptación a prótesis, más si cabe en caso de una mala función de la extremidad conservada.

2.2.2. Selección de receptores:

Existen diferencias fundamentales entre el ATC de extremidad superior y los TOS, si bien en todos los casos se debe considerar el balance entre riesgo y beneficio.

En primer lugar, el trasplante de extremidad superior es un procedimiento voluntario que a día de hoy no se considera el *gold standard* de reemplazo/reconstrucción de una extremidad superior perdida, siendo las prótesis la primera opción (4,14). En segundo lugar, el ATC no está destinado a salvar la vida del individuo, sino que busca recuperar funcionalidad y mejorar su calidad de vida, al contrario que los TOS, en los que la vida del paciente suele depender de su realización y éxito (4,14). Por tanto, al ser un procedimiento voluntario y no vital, la selección de potenciales candidatos receptores debe ser muy cuidadosa, de manera que el rechazo crónico y los efectos secundarios de una inmunosupresión de por vida no acaben amenazando la vida de un paciente cuya supervivencia no estaba amenazada previamente.

La selección de un receptor apropiado es un proceso muy complejo y multidisciplinar. Antes de cualquier inclusión en un programa de trasplante, se deben recabar y evaluar

datos anatómicos, clínicos, psíquicos y sociales de cada candidato (18). Mientras que los factores anatómicos y clínicos pueden ser a primera vista más obvios o más sencillos de evaluar, más difícil lo son los factores psicosociales. Precisamente son estos últimos los más importantes para el éxito a largo plazo del trasplante, ya que de ellos depende en gran medida la adherencia y cumplimiento del tratamiento inmunosupresor, que de fracasar llevaría irremediablemente a la pérdida de la extremidad por rechazo (19-20). La personalidad del paciente, su entorno y sus apoyos familiares y sociales parecen ser factores clave, y cada vez ganan más importancia ya no sólo en el ATC de manos, sino en el campo del alotrasplante en general (21).

Por poner un ejemplo, se sabe que un entorno social desfavorable o carente de apoyo para el paciente es predictor de mala adherencia al tratamiento inmunosupresor (19). En una revisión de De Geest (22) sobre trasplante de pulmón, corazón y combinado pulmón-corazón, entre un 11% y un 54% de pacientes mostraron mala adherencia al tratamiento inmunosupresor, con una media el primer año del 20% de malos cumplidores. Factores como estar soltero o no tener una relación sentimental estable resultaron ser predictores de pérdida del trasplante en el periodo de seis a doce meses tras la cirugía.

A la hora de evaluar un paciente como posible candidato, existen diferencias entre los diversos centros en cuanto a criterios de inclusión/exclusión (23-26), aunque son similares entre ellos. En la Tabla 1 se exponen los criterios de inclusión y exclusión para potenciales candidatos de ATC de manos del *University of Pittsburgh Medical Center* y el *Johns Hopkins University School of Medicine* (24), englobados dentro de los criterios unificados de distintos centros americanos (25-26).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Edad 18-69 años	Edad <18 ó >69 años
No comorbilidad con repercusión funcional, quirúrgica o inmunológica	Infección crónica
No patología psicosocial	Comorbilidad inmunológica
No cáncer en los últimos 10 años	Cáncer actual o en los últimos 10 años
No VIH	Coagulopatías
Consentimiento para recolección, almacenamiento e infusión de células de médula ósea	Enfermedades hematológicas
>6 meses desde pérdida de extremidad/es	Enfermedades vasculares
Fracaso de rehabilitación y prótesis	Colagenopatías
	Lipopolisacaridosis
	Amiloidosis
	Enfermedades genéticas/metabólicas óseas
	Hallazgos excluyentes durante el <i>screening</i>

Tabla 1: criterios de inclusión y exclusión unificados para potenciales candidatos de ATC de manos de distintos centros americanos. *VIH*: virus de la inmunodeficiencia humana.

Dentro de los criterios de exclusión, se incluyen condiciones que puedan afectar o verse afectadas por la medicación inmunosupresora (VIH, hepatitis C), condiciones que puedan ser un riesgo vital para el paciente (coagulopatías, enfermedades hematológicas, colagenopatías) y condiciones que sean una amenaza para el éxito

funcional del trasplante (enfermedades que afecten a la regeneración nerviosa o la consolidación ósea, como amiloidosis, lipopolisacaridosis o enfermedades congénitas o metabólicas óseas).

De nuevo, cabe subrayar que no existe un protocolo estandarizado universal ni unos criterios absolutos, puesto que aún se considera una técnica experimental. Muestra de ello es un reciente ATC realizado en Filadelfia: si bien los criterios unificados de los centros americanos excluyen tanto a individuos menores de 18 años así como a los mayores de 69, en 2015 se realizó un trasplante bilateral de manos en un niño de ocho años en el *Children's Hospital* de Filadelfia, Estados Unidos (27). Se trataba de un paciente de ocho años que había sufrido un shock séptico con fallo multiorgánico a los dos años de edad, resultando en amputación de las cuatro extremidades. De la misma manera, estos criterios también excluyen a candidatos con comorbilidades o patologías que puedan afectar a la inmunidad o amenacen su vida. Este niño además había precisado un trasplante renal de su madre y se encontraba bajo terapia inmunosupresora.

Pese a las diferencias en cuanto a criterios y a que, una vez más, ninguno de ellos es indicación ni contraindicación absoluta, sí existe consenso en la necesidad de seguir una serie de pasos para que la selección de receptores sea óptima (23,28). En primer lugar, se debe valorar la indicación del trasplante basado en criterios puramente anatómicos como el nivel de amputación, dominancia, uni o bilateralidad y mecanismo lesional.

Cumplidos estos criterios fundamentales, tendrá lugar una entrevista entre el potencial candidato e integrantes del equipo de ATC de extremidad superior. En esta primera entrevista se analizará la historia y antecedentes del paciente en detalle, así como las pruebas de imagen previas si las tuviera, y se realizará una anamnesis y exploración física minuciosas, con especial énfasis en los aspectos técnicos relacionados con el trasplante, como nivel de amputación, función muscular residual, exploración neurovascular y cicatrices cutáneas. Una vez recogida esta información, se cotejará con los criterios de inclusión/exclusión para potenciales receptores de acuerdo al protocolo específico de cada centro.

Este primer contacto también servirá para una primera exposición al candidato del balance riesgo-beneficio del procedimiento, así como de la importancia y necesidad de cumplir una terapia inmunosupresora de por vida y realizar una rehabilitación intensiva.

Si el resultado de esta primera entrevista es positivo y cumple los criterios básicos, da comienzo un estudio mucho más exhaustivo del candidato a nivel anatómico, clínico-médico, funcional, inmunológico, psicológico, psiquiátrico y sociofamiliar (Tabla 2) a través de diferentes interconsultas (Tabla 3) (23):

PRUEBAS PARA SELECCIÓN Y CRIBADO DE CANDIDATOS DE ATC DE EXTREMIDAD SUPERIOR
<i>Estudio cardiopulmonar:</i> <ul style="list-style-type: none">- Electrocardiograma, ecocardiograma: valoración de función cardíaca.- Espirometría, DLCO₂: valoración de función pulmonar.
<i>Estudio hematológico:</i> <ul style="list-style-type: none">- Hemograma.- Grupo ABO, Rh, HLA.- Pruebas cruzadas.- Coagulación.

<p><i>Estudio metabólico:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bioquímica con electrolitos: valoración de función renal. - Elemental, sedimento y aclaramiento de creatinina. - Transaminasas hepáticas. <p><i>Estudio de enfermedades infecciosas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Serologías de citomegalovirus, Epstein-Barr, herpes simple, varicela-zóster, toxoplasma, sífilis. - Serología de hepatitis B y C, VIH 1 y 2. - Mantoux. <p><i>Estudio radiológico:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ecografía abdominal: descartar tumor. - Ecografía del/de los muñones. - Radiografía de senos paranasales: descartar infección o tumor. - Radiografía de tórax. - Radiografía bilateral de manos, muñecas, antebrazos, codos, brazos, hombros: según caso. - AngioTC y/o resonancia magnética de extremidad afectada.

Tabla 2: pruebas para selección y cribado de candidatos de ATC de extremidad superior del *University of Pittsburgh Medical Center* y el *Johns Hopkins University School of Medicine* (25). *VIH*: virus de la inmunodeficiencia humana.

INTERCONSULTAS PARA EVALUACIÓN DE CANDIDATOS DE ATC DE EXTREMIDAD SUPERIOR
Odontología.
Oftalmología.
Gastroenterología: incluyendo endoscopia digestiva alta y colonoscopia.
Otorrinolaringología.
Psiquiatría: del equipo multidisciplinar del ATC.
Psicología: del equipo multidisciplinar del ATC.
Terapeuta ocupacional: del equipo multidisciplinar del ATC.
Trabajador social: del equipo multidisciplinar del ATC.

Tabla 3: interconsultas para evaluación de candidatos de ATC de extremidad superior del *University of Pittsburgh Medical Center* y el *Johns Hopkins University School of Medicine* (25). *ATC*: alotrasplante de tejido compuesto.

- Evaluación anatómica: es realizada por los cirujanos del equipo de trasplante de manos. Se reevalúan todos los aspectos anatómicos tales como el nivel óseo de amputación, la función muscular residual o el componente neurovascular. Antes de nada, se deben tomar fotos de las extremidades afectadas, así como de la sana en casos unilaterales, que permitan dejar constancia del punto de partida.
Se realizarán pruebas de imagen que aporten datos precisos sobre los aspectos anteriores: se tomarán radiografías simples de ambas extremidades (incluidos casos unilaterales para comparación) que aportarán información a nivel óseo y articular. Para estudiar el componente vascular, se puede realizar una angiografía o un angiotomografía axial computarizada (angioTAC), que además aportará información osteoarticular. Para evaluar el componente neurológico puede ser útil la resonancia nuclear magnética (RNM), que a su vez también

puede aportar información vascular, así como de las partes blandas y el componente muscular remanente.

- Evaluación funcional: también es realizada por los cirujanos que integran el grupo de ATC. En primer lugar, se debe explorar qué función puede alcanzar el paciente con y sin prótesis, ya que aquellos pacientes que no hayan intentado la rehabilitación con prótesis son excluidos de entrada de un posible ATC, máxime si la amputación es unilateral.

El nivel de amputación vuelve a ser determinante. La situación ideal serían pacientes con amputaciones de tercio distal de antebrazo, en los que se observara actividad contráctil muscular en los grupos musculares flexores y extensores del tercio proximal, poniendo de manifiesto musculatura remanente funcional e inervada. Para evaluar la función neuromuscular remanente, también pueden ser útiles los estudios electrofisiológicos. Para comparar la función pre y postransplante, es útil cumplimentar con el paciente escalas como las HTSS (*Hand Transplant Scoring System*) (29) o la DASH (*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*) (30) (Anexo I).

- Evaluación médica: los potenciales candidatos deben superar toda una batería de pruebas médicas para descartar comorbilidad a diferentes niveles (Tabla 2) (14): estudio de funciones cardíaca, pulmonar y renal, y estudio hematológico. Además, se debe estudiar el estado nutricional. También se incluyen una evaluación gastroenterológica completa con endoscopia, así como un estudio bucodental. Cualquier anomalía detectada durante estas pruebas de *screening* deberá ser estudiada en mayor detalle.

Habrá que interrogar al paciente también por el consumo de alcohol, tabaco u otras sustancias, lo que también tiene relación con la esfera psicosocial (26).

- Evaluación inmunológica: se determinará el grupo ABO, Rh y los antígenos HLA. El grupo sanguíneo debe coincidir con el del donante, mientras que lo normal es que haya una disparidad de los seis antígenos HLA, y su papel en el desarrollo de rechazo aún no ha sido aclarado (ver sección 2.5.3.2. *Rechazos agudo y crónico*). Asimismo, se debe comprobar mediante serología el estado de los candidatos frente a diversos virus: citomegalovirus, Epstein-Barr, hepatitis B y C y VIH. El citomegalovirus (CMV) es causa de importante morbimortalidad en trasplantes, por lo que idealmente se debe evitar el trasplante de un donante CMV positivo a un receptor no inmunizado. No obstante, ya se han realizado en el mundo de manera exitosa ATCs de donante CMV positivo a receptores CMV negativo utilizando en este último un tratamiento preventivo con Valganciclovir (31).

- Evaluación psiquiátrica y psicológica: realizada por un psiquiatra y un psicólogo, normalmente integrantes del equipo multidisciplinar del ATC de manos. El objetivo es en primer lugar descartar patología psiquiátrica (incluido el abuso de sustancias y/o tóxicos), y en segundo lugar, conocer la capacidad y mecanismos de adaptación al estrés que tiene el candidato, sus debilidades/fortalezas emocionales y afectivas, así como las características y fortaleza de su entorno social y familiar.

- Evaluación social: realizada por un terapeuta ocupacional y/o un trabajador social normalmente también integrantes del equipo multidisciplinar. El objetivo es conocer los recursos económicos y sociales de los que dispone el candidato,

para en un futuro hipotético poder financiar la medicación inmunosupresora, así como para recibir el apoyo y ayuda necesarios para completar un calendario de rehabilitación satisfactorio, acudir a citas y revisiones, recibir apoyo afectivo, etc.

Muestra de la estricta selección del receptor apropiado y del proceso de filtrado, bastan dos ejemplos: el equipo de Louisville (Estados Unidos) evaluó 213 potenciales candidatos, de los que finalmente sólo nueve fueron considerados receptores apropiados (20,32), en paralelo a la serie italiana de 534 potenciales candidatos, de los cuales únicamente cuatro fueron seleccionados (33).

2.2.3. Selección de donantes:

El ATC de extremidad superior se considera un trasplante de tejido vascularizado, no un TOS (4). La donación de una o de las dos extremidades superiores tampoco es un procedimiento rutinario ni estandarizado, como sí puedan ser los segundos, sino que se puede considerar excepcional. Tampoco existe un protocolo para su donación, sino que cada centro que desee realizar uno debe coordinar su donación y obtención. Como en tantos otros aspectos en el ATC, se ha tomado como referencia el TOS también para la obtención de las extremidades. Sin embargo, encontrar la extremidad apropiada para cada receptor no es tarea fácil, y una mala selección puede dar lugar a un mal resultado funcional y estético. Cómo realizar una correcta selección del donante es uno de los objetivos de este proyecto.

El procedimiento de donación para ATC de extremidades superiores tiene muchas similitudes con el procedimiento de donación en casos de TOS (por ejemplo, un riñón), siendo más parecido a éste que al procedimiento de donación de un tejido aislado (por ejemplo, una donación de piel).

En primer lugar, la obtención de una mano para trasplante se realiza normalmente con el donante en muerte cerebral pero a corazón latiendo, mientras que la obtención de un tejido suele realizarse con el donante en asistolia, incluso varias horas después del momento de su muerte. Ello se debe a que en el ATC de extremidad superior es de particular importancia limitar al máximo el tiempo de isquemia, en este caso isquemia fría, preferiblemente menos de doce horas (34), ya que en caso contrario puede degenerar en repercusión funcional por necrosis muscular y comprometer la supervivencia de la pieza. Para ello la coordinación entre los equipos de extracción y trasplante debe ser total.

La otra similitud con el TOS es la necesidad de descartar el riesgo de transmisión de enfermedades desde el donante al receptor con la extremidad como vector. En un lapso breve de tiempo deben realizarse una batería de pruebas que garanticen un procedimiento libre de transmisión de enfermedades, que de detectarse supondrían la contraindicación total o relativa del mismo (35). En la bibliografía existen ejemplos de transmisión de enfermedades infecciosas graves (como por ejemplo el VIH) desde donantes de órgano sólido en los que no se habían detectado previamente las mismas mediante las técnicas estándar de *screening* (36). Las nuevas técnicas de ácidos nucleicos para la hepatitis B, C y el VIH han demostrado ser más precisas y rápidas en la detección de estas enfermedades infecciosas en el donante, aunque no se debe

olvidar que aún así los márgenes de tiempo en estos procedimientos son estrechos, y que su realización precisa personal entrenado (37-38).

Además de la prevención de la transmisión de enfermedades infecciosas, otro aspecto de especial relevancia en la selección de donantes para ATC de manos es la consideración de unos criterios de inclusión y exclusión (Tablas 4 y 5) que garanticen extremidades lo más semejantes posibles a las perdidas por el receptor, buscando optimizar el éxito funcional, así como para minimizar la posibilidad complicaciones y de fracaso del procedimiento desde un punto de vista funcional (39).

Desde un punto de vista inmunológico, el grupo sanguíneo ABO debe coincidir, no así los antígenos HLA. Hasta la fecha no se ha demostrado que sea necesaria su coincidencia para el éxito de la técnica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA SELECCIÓN DE DONANTES DE EXTREMIDAD SUPERIOR
Consentimiento informado otorgado en voluntad anticipada o por su familia
Sexo igual al del receptor.
Edad similar a la del receptor.
Etnia igual o similar a la del receptor.
Tono de piel igual o similar al receptor.
Similar patrón de vello corporal en la extremidad al del receptor.
Grupo ABO compatible o idéntico al del receptor.
Igual estado serológico frente a Epstein-Barr y CMV que el receptor.
No presencia elementos identificatorios en las extremidades, tales como marcas de nacimiento o tatuajes.

Tabla 4: criterios de inclusión para la selección de donantes de extremidad superior del protocolo de ATC de manos de la *University of California Los Angeles* (UCLA) (4,39).
CMV: citomegalovirus.

CRITERIOS ABSOLUTOS DE EXCLUSIÓN	CRITERIOS RELATIVOS DE EXCLUSIÓN
Riesgo de transmisión de enfermedades.	Encefalitis vírica.
Evidencia de infección por hepatitis B, C o VIH.	Hipertensión que requiere dos o más fármacos para su control.
Donante con tumor maligno actual.	Hipertensión incontrolada.
No cáncer en los últimos 10 años.	Vasculopatía.
Parálisis de la mano o la extremidad.	Amiloidosis
Neuropatía periférica hereditaria.	Enfermedades genéticas/metabólicas óseas
Neuropatía (axonal o desmielinizante) infecciosa, postinfecciosa o inflamatoria.	Hallazgos excluyentes durante el <i>screening</i> .
Enfermedad sistémica con neuropatía asociada, incluyendo diabetes, alcoholismo o amiloidosis.	
Neuropatía tóxica (ej. por metales pesados).	
Artritis reumatoide u osteoartritis severa.	
Traumatismos importantes previos en la extremidad.	
Enfermedad del tejido conectivo.	

Tabla 5: criterios de exclusión para la selección de donantes de extremidad superior del protocolo de ATC de manos de la *University of California Los Angeles* (UCLA) (4,39).

Otra similitud con el TOS es que una vez finalizada la obtención de las extremidades, estas deben ser apropiadamente refrigeradas para su conservación hasta el trasplante, empaquetadas, etiquetadas y preparadas para su transporte lo antes posible hasta el receptor. De hecho, estos procedimientos han sido aplicados de manera muy similar desde el TOS al ATC (39) al ser el ATC una técnica experimental sin protocolo universal aceptado.

Según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en España, el primer paso para la donación de extremidades superiores es la obtención del consentimiento informado por parte de la familia del donante. Debe garantizarse que éste sea un procedimiento ético que respete la confidencialidad tanto del donante como de su familia (39).

Cuando existan voluntades anticipadas al respecto por parte de un potencial donante, estas deberían ser respetadas [*Boletín Oficial de la Junta de Andalucía - BOJA número 59 de 26/03/2012, Consejería de Salud, Decreto 59/2012, de 13 de marzo*, por el que se regula la organización y funcionamiento del *Registro de Voluntades Vitales Anticipadas de Andalucía*]. Por lo general se suele respetar la voluntad de la familia. En la voluntad anticipada expresando el fallecido su deseo de ser donante de órganos a su muerte no se contempla de forma automática la posibilidad de donar extremidades, por ser una técnica experimental que exige un consentimiento específico.

Otra característica única del ATC de extremidad superior (también común al tejido facial) es que se altera la integridad física del donante de una manera identificable para su familia a simple vista, así como para los asistentes a su entierro. En todo procedimiento de donación de extremidades superiores se debe garantizar la reconstrucción *ad integrum* del cuerpo mediante prótesis cosméticas de similar tamaño y color de piel a las del donante, e informar de ello a su familia (39).

De vital importancia es la preservación de la identidad, anonimato y confidencialidad del donante y de su familia. Al ser una parte visible e identificable del cuerpo, la familia puede no estar de acuerdo con la donación, incluso su umbral para aceptarla puede ser mucho más alto que, por ejemplo, un órgano no visible como un hígado (40). Dentro de las peculiares y únicas características del ATC de manos, se debe tener en cuenta además, que las extremidades trasplantadas poseerán las huellas dactilares del donante, así como cualquier marca identificativa del huésped original tales como lunares, cicatrices o tatuajes. Por ello, se deberá informar a la familia de que, pese a los esfuerzos de todo el equipo e instituciones por preservar su confidencialidad, existen posibilidades inevitables de que este anonimato pueda perderse, dado el enorme interés mediático que suelen suscitar estos casos, pese al intento de preservar con celo el secreto médico (39).

Por todo ello la donación de extremidades debe tener su propio consentimiento informado, independiente de la donación de órganos sólidos. Además, puesto que la donación de órganos sólidos está destinada a salvar vidas y la de extremidades a una mejora funcional y de calidad de vida, inicialmente se presentará el consentimiento para los primeros, y posteriormente el consentimiento para los segundos, siempre por separado, buscando evitar que una respuesta negativa al segundo tenga consecuencias en el primero (39).

2.2.4. Consideraciones éticas:

El éxito quirúrgico y funcional de casi dos décadas de ATC de extremidad superior ha llevado a algunos autores a defender que deje de ser considerada una técnica experimental para ser considerado el *gold standard* reconstructivo, al menos en amputados bilaterales (41). Sin embargo, esto aún no ha ocurrido debido sobre todo a los aspectos éticos que rodean al procedimiento, y en menor medida, por los económicos. Algunos autores defienden que el ATC de manos no es un procedimiento que salve vidas, y otros, que a largo plazo puede no ser coste-efectivo (41). Pero sin duda, el escollo más grande para su aceptación universal es el de evaluar el riesgo-beneficio de un procedimiento que no salva vidas, frente a la necesidad de una terapia inmunosupresora de por vida con sus potenciales efectos secundarios, y la posibilidad de pérdida del trasplante a largo plazo por rechazo crónico.

La principal consideración ética es la correcta valoración entre riesgos y beneficios, y de si los segundos superan a los primeros. En un TOS donde la vida del paciente depende de su realización, hay acuerdo unánime en que los potenciales beneficios superan a los riesgos. Sin embargo, desde un punto de vista estrictamente vital, este no es el caso del trasplante de riñón: no salva la vida del paciente (la alternativa es la diálisis, hemodiálisis o diálisis peritoneal dependiendo del caso), pero mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal crónica, siendo además más eficiente. Este punto constituye uno de los dilemas fundamentales ante este tipo de terapia, y será argumentado en el capítulo 6. *Discusión*.

2.3. Planificación quirúrgica preoperatoria:

El paso más importante para la planificación de un ATC microvascularizado de extremidad superior es la correcta selección de un paciente receptor, que sea capaz de comprometerse a seguir un calendario de rehabilitación y una terapia inmunosupresora fielmente, maximizando las posibilidades de obtener buenos resultados funcionales a largo plazo. En los apartados anteriores ya ha sido expuesto el proceso riguroso que deben seguir los potenciales candidatos.

Igualmente importante es la selección de un donante apropiado. Como también se explicó, esta selección debe seguir unos criterios antropométricos para que en la cirugía posterior las dimensiones de las extremidades y las de sus componentes (por ejemplo la longitud tendinosa) sean lo más parecidas posible, para obtener unos buenos resultados funcionales, así como unos resultados estéticos similares a las condiciones originales.

Siguiendo también unos estrictos criterios inmunológicos, se minimizarán en lo posible las probabilidades de rechazo y de transmisión de infecciones y enfermedades del donante al receptor.

Desde un punto de vista estrictamente quirúrgico, esta cirugía es de gran complejidad y no basta con una correcta selección de candidatos. Es indispensable tener un equipo multidisciplinar bien coordinado que sepa lo que debe hacer en cada momento, para conseguir, entre otras cosas, minimizar el tiempo de isquemia al máximo. Asimismo, es de gran ayuda conocer la anatomía tanto del receptor como del donante antes de la

cirugía, se necesita información sobre el estado de tejidos como los vasos sanguíneos, los nervios, los músculos o el hueso. Para ello se dispone de las técnicas de imagen clásicas, y cada vez más, de nuevas tecnologías basadas en la informática y la realidad virtual, siendo capaces con estas últimas de reconstruir regiones anatómicas en tres dimensiones (3D), obtener modelos anatómicos a escala real, e incluso hacer simulaciones quirúrgicas virtuales (uno de los objetivos de este proyecto).

2.3.1. Técnicas de imagen:

2.3.1.1. Técnicas convencionales:

Para conocer la anatomía y evaluar el estado en el que se encuentran los diferentes componentes anatómicos fundamentalmente en el receptor, pero también en el donante, podemos recurrir a diversas técnicas de imagen (8,11,16):

- Fotografía: tomar fotografías permite dejar constancia del punto de partida. En casos unilaterales permite comparaciones entre la extremidad afectada y la sana, teniendo un modelo para la selección de un donante. Tanto en casos uni como bilaterales, permitirán identificar cicatrices o zonas atróficas o distróficas, que puedan traducir daño en los tejidos subyacentes, como por ejemplo en los vasos sanguíneos. La fotografía también es muy útil para comparar el estado pre y post-trasplante.
- Radiografía simple: se debe realizar de ambas extremidades (incluidos casos unilaterales para comparación). Aportará información a nivel óseo y articular. Permite analizar el nivel de amputación y la existencia de disparidad de longitud de cúbito y radio en las amputaciones a nivel del antebrazo, la presencia o ausencia de daño óseo proximal a ese nivel, así como la osteopenia por desuso y las calcificaciones heterotópicas.
- TAC: es una prueba que se realiza de rutina en estos casos, y es la prueba que aporta la mayor información en el estudio de huesos y articulaciones. Si se realiza un angioTAC también aportará información muy completa sobre el estado de los vasos sanguíneos.
- Ecografía convencional y ecografía Doppler: de gran utilidad sobre todo para valoración del componente vascular. Permiten estudiar los grandes vasos arteriales y venosos del sistema profundo en el brazo y el antebrazo. También son de gran utilidad para analizar y hallar las venas del sistema superficial como las venas cefálica y basílica, que según la etiología, como por ejemplo en quemaduras, pueden ser muy difíciles de localizar a la exploración física convencional.
- RNM: salvo para evaluar el componente óseo, en la que es inferior el TAC, permite estudiar cualquier elemento. Es muy útil para valorar los vasos sanguíneos, los nervios, así como para evaluar la presencia y grado de atrofia de las unidades musculotendinosas, aunque su precisión anatómica es inferior a la TAC. Sin embargo, no es una técnica que esté indicada de rutina, se realiza en función de las necesidades.

- Estudios electrofisiológicos y de conducción nerviosa: como la electromiografía. Útiles para el estudio de la función de los nervios de los muñones del donante, así como para evaluar la función remanente de los grupos musculares proximales al nivel de amputación.
- Angiografía: no está indicada de rutina, sobre todo si ha sido suficiente la exploración mediante el angioTAC, pero puede ser muy útil en casos en los que se sospeche daño vascular proximal al nivel de amputación. Una etiología que puede dañar los vasos a una distancia proximal considerable es el shock séptico, que puede originar trombosis de troncos vasculares de cualquier calibre, incluidas las arterias radial y cubital.

2.3.1.2. Realidad virtual aplicada a la planificación quirúrgica:

2.3.1.2.1. VirSSPA: realidad virtual aplicada a la planificación quirúrgica:

En el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (HUVR) comenzó en el 2005 el proyecto “VirSSPA: Realidad Virtual Aplicada a la Optimización de los Procesos Quirúrgicos”, financiado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, mediante subvención a la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla, del HUVR. El objetivo era el desarrollo de una herramienta para la planificación y optimización de la cirugía. Para ello, la aplicación a través imágenes radiológicas convencionales (TAC, RNM, PET, etc.) procedentes del paciente real, genera modelos 3D del mismo para ser intervenido virtualmente. Con esta aplicación, se dotó al facultativo de una herramienta que le permitió abordar intervenciones quirúrgicas complejas y optar por la solución más favorable, adelantándose a las posibles complicaciones que toda cirugía conlleva.

La aplicación VirSSPA se desarrolló bajo una plataforma PC y sistemas operativos MS Windows, con el fin de que pudiese ser instalado en los PC de las consultas, así como en dispositivos portátiles. A diferencia de otros sistemas de planificación existentes en el mercado, no se requieren estaciones complejas de trabajo que suponen un alto coste económico, tanto en la inversión inicial como el mantenimiento.

Como continuación al proyecto inicial VirSSPA, en el periodo 2006-2007 comienza el proyecto “Realidad Virtual Aplicada al Entrenamiento de Cirujanos” financiado mediante subvención a la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. En dicho proyecto se añadieron nuevas funcionalidades a la herramienta, mediante las opciones de cortar estructuras sólidas, creación de tejidos sólidos-rígidos y modelado de herramientas de simulación rígidas.

Tras la finalización de este proyecto, en el periodo de 2007-2008, la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía subvencionó la continuación del desarrollo de la aplicación bajo el proyecto titulado “Gestión del Conocimiento Integrado en un Entorno de Realidad Virtual”, cuyos principios fundamentales se basan en la mejora de la herramienta VirSSPA con nuevas técnicas de tratamiento de imágenes y funcionalidades que aumenten su versatilidad, campo de aplicación y rendimiento.

Para facilitar la gestión de los modelos virtuales en el Sistema, se implementan unos motores de búsquedas basados en campo de texto, definido por los especialistas

clínicos y por los profesionales del Grupo de Innovación del HUVR, en donde se tienen en cuenta el cumplimiento de la interoperabilidad semántica del sistema a través de codificaciones CIE-9 de las intervenciones y de los procesos quirúrgicos. Adicionalmente, como novedad potencialmente innovadora en comparación con otros sistemas, se desarrolla un algoritmo de búsqueda basada en el contenido de la imagen 3D, el cual permite buscar geometrías completas de casos clínicos planificados e intervenidos virtualmente similares a uno dado.

Como valor añadido, VirSSPA permite la exportación de dichos resultados al ámbito intraoperatorio mediante estudios de casos previamente planificados o interactuando paralelamente en el quirófano, con modelos virtuales del paciente generado.

La aplicación comienza pilotándose en la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Cirugía Plástica y Grandes Quemados con resultados muy satisfactorios. Teniendo en cuenta que el resultado del proyecto era una aplicación software orientada por las necesidades y requerimientos de los cirujanos, las primeras etapas del mismo se centraron en el análisis de requisitos, diseño e implementación del mismo, siendo en el año 2007 cuando se comienza con el pilotaje. En la fecha actual, se han superado los 2000 casos planificados con esta herramienta de realidad virtual en Laboratorio de Fabricación Digital del HUVR, demostrándose la utilidad y precisión que proporciona la herramienta en las intervenciones quirúrgicas (42-43). Dentro de esos casos cabe citar algunos de los más relevantes, en cuanto a repercusión y complejidad se refiere, como el de la separación de las gemelas Hanae y Youssra unidas por el abdomen operadas en Julio del 2008 (44). Dicha operación fue planificada con VirSSPA, que proporcionó información sobre la conexión de tejidos y órganos y permitió simular en realidad virtual la solución óptima de la intervención (Fig. 2).

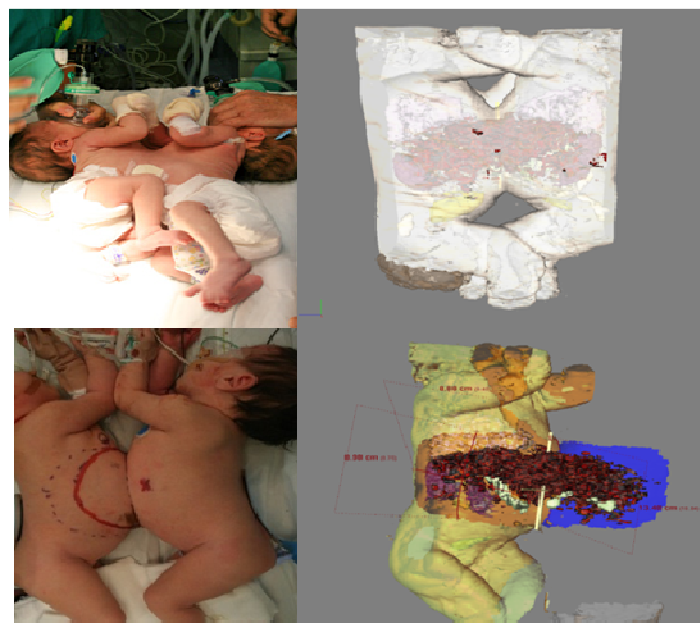


Fig. 2: planificación con VirSSPA de la separación de gemelas unidas por abdomen.

Teniendo gran relación con el presente proyecto, citar también el ATC facial (45) llevado a cabo en enero de 2010, en donde un equipo multidisciplinar del HUVR

formado, entre otros, por especialistas de cirugía plástica, maxilofacial, oftalmología, anestesia y cuidados intensivos, abordó el segundo trasplante facial realizado en España y el noveno en el mundo. En la planificación quirúrgica se utilizó VirSSPA, lo que permitió en un primer lugar generar una plantilla en resina estereolitográfica de la cara del paciente, que actuó como un mecanismo de prueba y verificación, basada en una máscara con los requisitos morfológicos necesarios a cumplir por el donante. Una vez detectado el donante, se le realizaron pruebas radiológicas para generar el modelo 3D del donante y se planificó y realizó virtualmente la cirugía, la cual proporcionó la solución óptima para el caso real del paciente. Actualmente el paciente evoluciona favorablemente, 8 años tras la cirugía.

La frecuencia actual de uso en la UGC de Cirugía Plástica y Grandes Quemados es de aproximadamente tres casos planificados por semana. El ciclo de vida en el que se encuentra la herramienta VirSSPA en dicha UGC es en el de producción. Tras la validación y aprobación por parte de las Unidades Clínicas iniciales piloto, en abril del 2008 comenzó la extensión de VirSSPA a otras UGC del HUVR y de otros hospitales, tanto de nuestra Comunidad Autónoma como de España, o a nivel internacional.

2.3.1.2.2. Escaneo de superficie aplicado a la planificación quirúrgica:

Cuando se habla de superficie, se habla de dos dimensiones (2D). Pasar de superficie a volumen (3D) supone aumentar la información disponible y un acercamiento mucho más fidedigno a la realidad. Los escáneres de superficie son una tecnología basada en el barrido de superficie utilizando un flash como fuente de luz, generalmente una fuente de luz blanca estructurada, emitida hacia un objeto dado para recoger información de múltiples puntos de su superficie en un tiempo reducido. Para realizar un escáner de una mano se requieren dos o tres minutos, aunque se trata de un proceso complejo, puesto que es necesario barrer con el haz de luz toda la superficie que se quiere reconstruir y no hacer movimientos bruscos que impidan hacer un registro correcto de las imágenes obtenidas.

La digitalización de esas imágenes 2D en imágenes 3D ofrece oportunidades tanto para el análisis objetivo de los rasgos topográficos de superficie de un elemento dado, así como para medición de volúmenes y el seguimiento de la evolución de patologías diversas y su respuesta al tratamiento, con la diferencia de que para generar el modelo 3D del paciente no se precisa de radiación, como si sucede con otro tipo de imágenes radiológicas convencionales, como el TAC.

Hasta la fecha, la bibliografía existente que utilice el escaneado de superficie como herramienta de ayuda para la planificación quirúrgica es escasa (46).

2.3.1.3. Modelos tridimensionales para la planificación quirúrgica:

La impresión tridimensional (también conocida como prototipado rápido, manufacturación ayudada por ordenador o manufacturación en capas, según el ámbito de producción en el que se encuentre) es una tecnología que se basa en modelos virtuales informáticos para la creación de modelos físicos reales mediante la adición sucesiva de capas de material. En el caso concreto de la medicina, consiste en utilizar las imágenes radiológicas para generar réplicas lo más exactas posible de las

estructuras anatómicas (47). Para conseguir pasar de una imagen radiológica médica 2D a una réplica fidedigna 3D, son necesarias una serie de fases secuenciales: toma de imágenes de calidad, segmentación de imágenes 3D, manipulación de dichas imágenes en elementos imprimibles mediante diseño ayudado por ordenador (CAD), y por último, el prototipado rápido o impresión 3D del modelo.

La adquisición de imágenes es el paso más importante. Una imagen de calidad garantiza un modelo virtual preciso. Cualquier imagen médica que contenga información 3D puede utilizarse, como las reconstrucciones 3D de un TAC, de una RNM o de un escáner de superficie, así como la suma de todas sus imágenes 2D.

La segmentación es el proceso por el cual un software informático genera un modelo virtual 3D exclusivamente con las áreas de interés, descartando todas aquellas zonas que no sean relevantes. Por ejemplo, en una reconstrucción ósea de mandíbula con colgajo de peroné libre, la segmentación consistiría en la reconstrucción 3D exclusivamente de estas dos estructuras, o en una reconstrucción mamaria con colgajo DIEP (Fig. 3A-D), segmentar únicamente los músculos rectos abdominales y las perforantes, ignorando todo lo demás en el estudio radiológico (48-49).

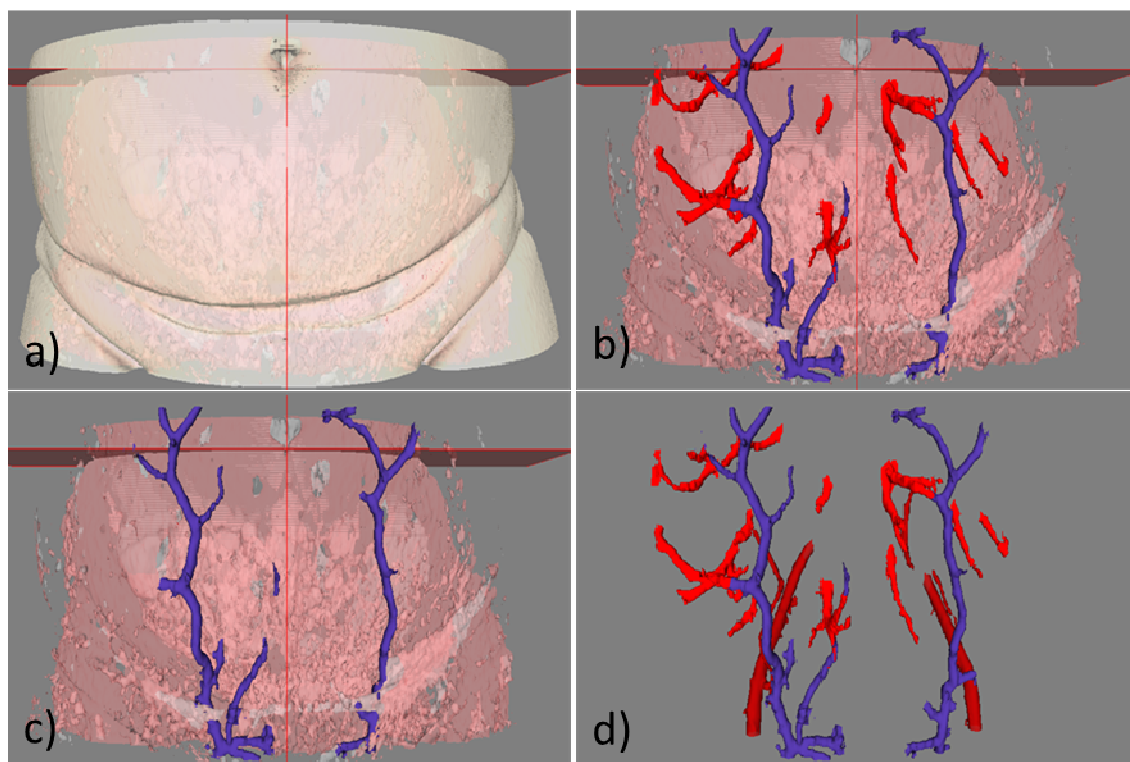


Fig. 3A-D: ejemplo de reconstrucción virtual 3D y posterior segmentación por tejidos con VirSSPA a partir de un angioTAC abdominal: a) reconstrucción global; b) conexiones entre perforantes y venas epigástricas sobre plano muscular; c) sistema venoso epigástrico inferior superficial; d) ejes vasculares epigástricos completos.

Durante la segmentación, primero hay una fase de preprocesado que elimina ruido filtrando las imágenes. Posteriormente, la imagen se segmenta utilizando la metodología del *Thresholding* y *region-growing* para seleccionar las áreas de interés, y con ellas crea una malla poligonal tridimensional (50).

Posteriormente le toca el turno al CAD: el modelo virtual 3D segmentado ha de ser manipulado para convertirlo en un archivo válido que pueda interpretar la máquina de prototipado rápido, generalmente en formato .stl (*stereolithography file*). En esta fase se pueden corregir defectos en el modelo virtual, tales como imperfecciones o salientes en superficie, obturación de pequeños orificios u oquedades, etc. Además, hay que definir una serie de características para su fabricación, como espesor de la pared, el porcentaje y tipo de relleno de la pieza, la resolución de impresión, la velocidad de deposición del filamento, etc. Todos estos parámetros definen la resolución o acabado final de la pieza, así como el tiempo de fabricación, su resistencia o flexibilidad, etc. Una vez finalizado, el archivo es procesado en un ordenador por el software de la impresora tridimensional, que lo transforma en un código de comandos que se graba en una tarjeta SD y que se carga en la impresora (51), indicando las acciones que debe seguir la máquina durante la fabricación (tales como el movimiento en los 3 ejes del espacio).

En último lugar viene la fase del prototipado rápido o impresión 3D. El prototipado rápido es un concepto amplio, que incluye una serie de tecnologías y materiales para a partir de una imagen virtual 3D, generar un modelo real: la estereolitografía utiliza fotopolímeros que se van depositando por la acción de la luz ultravioleta, el sintetizado selectivo por láser utiliza pequeñas partículas de termoplástico, cristal, metal o cerámica que son fundidas y depositadas por una láser de alta potencia, etc. Una de esas tecnologías asumible desde el punto de vista de un centro hospitalario es el prototipado por depósito de material fundido, en el que se utiliza una impresora 3D que trabaja con filamentos de polímeros que se funden, se depositan hasta solidificarse de nuevo, y van formando capas. Existen diferentes tipos de filamentos que pueden utilizar estas máquinas, desde los rígidos (ácido poliláctico, nylon, poliestireno de alto impacto, etc.) a los flexibles (algunas marcas son MakerBot, NinjaFlex, Filaflex Recreus, etc). La temperatura de impresión para fundir el polímero

varía entre 195-240°, y su elongación hasta ruptura entre 160-300%. La impresora tiene un cabezal que se mueve según el código de comandos, y que va depositando el material fundido en capas de 0,1-0,25 milímetros (mm), cada una sobre la anterior solidificada. Por ejemplo, el proceso precisa de unas 600 capas por cada 15 centímetros (cm) de altura (52).

La duración del proceso depende del tamaño y volumen del objeto, tardándose por ejemplo para crear un modelo escala 1:1 de un corazón humano unas 15 horas (h): 2,5 h de segmentación, 2,5 h de CAD y 10 h de impresión.

Existen impresoras 3D (Fig. 4) de depósito por fusión desde 400 dólares, y bobinas de filamento desde 20 dólares/kg. Traducido al corazón anterior, supone un coste de unos 350-1500 dólares según el tipo



Fig. 4: impresora 3D, filamento fundido.

de material y la complejidad del diseño (52). Sin embargo, piezas más pequeñas como un pabellón auricular, según el material y atendiendo exclusivamente al coste de la materia prima sin los gastos derivados de la manufacturación (personal, software, etc), pueden obtenerse desde los 0,5 dólares (52).

El hecho de que esta técnica permita pasar de las imágenes 2D de los exámenes médicos convencionales, a las imágenes 3D de modelos a escala real de las regiones de interés, supone un avance de gran importancia. Por primera vez los cirujanos pueden tener a su disposición antes de la cirugía, modelos a escala real (Fig. 5) que permiten ensayar diferentes vías de acceso, planes quirúrgicos, diseñar implantes, guías de corte y obtener una idea precisa del defecto a reconstruir (52).

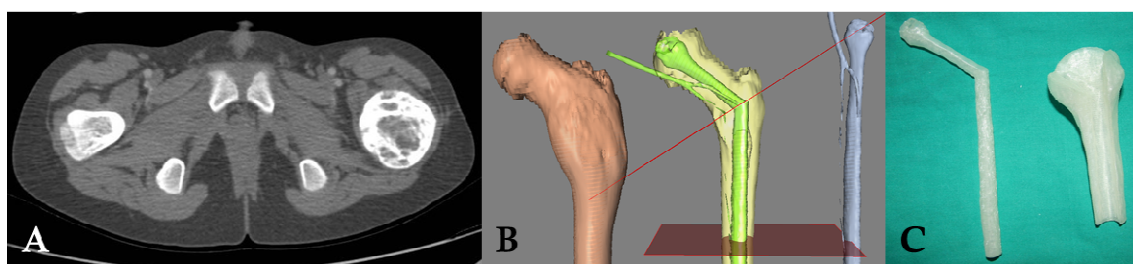


Fig 5: caso real de reconstrucción en sarcoma óseo. A) imagen 2D de TAC mostrando tumoración ósea femoral izquierda; B) reconstrucción virtual 3D tanto del hueso a reconstruir como del constructo óseo que lo sustituirá; C) modelo 3D de ácido poliláctico formado por un peroné libre y un aloinjerto óseo de cadáver.

Centrándose en extremidad superior, el prototipado rápido también ha sido utilizado para fabricar prótesis transitorias para pacientes amputados a nivel del hombro (53), y en un caso de ATC bilateral, para fabricar modelos que les permitieran a los cirujanos tener una idea de cómo sería una mano ideal a la hora de comparar con potenciales donantes (27).

2.3.2. Protocolo y coordinación de equipo multidisciplinar:

El paso inicial consiste en la confección de un equipo multidisciplinar en el que estén representadas todas aquellas especialidades que vayan a participar, lo que incluye cirugía plástica, traumatología y ortopedia/cirugía de la mano (varía según el centro), cuidados intensivos, anestesia, enfermedades infecciosas, psicología/psiquiatría, inmunología, rehabilitación, fisioterapia, enfermería, y un trabajador social (26). No obstante, este equipo debe tener un núcleo que cargará con la mayor parte de las funciones y de la responsabilidad, compuesto por el coordinador del equipo, cirujanos plásticos y el coordinador de trasplantes del centro.

El coordinador del equipo es la figura más importante. Él se encargará de seleccionar a los miembros del equipo y de planear las diferentes reuniones de información y formación sobre todo el proceso, incluidos los aspectos legales. También será el líder que coordine la cirugía de extracción y trasplante.

El coordinador de trasplantes del centro es la figura que aporta la experiencia necesaria proveniente del TOS, en el que se inspira el ATC de extremidad superior

hasta para la inmunosupresión. Será el encargado de evaluar la idoneidad de los potenciales donantes desde un punto de vista médico (descartando por ejemplo el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas) y de obtener el consentimiento por parte de la familia. En cuanto aparezca un donante, será su misión alertar a todo el equipo e iniciar todo el procedimiento.

Una vez que se considera que el centro tiene los recursos humanos y materiales necesarios para realizar un ATC de extremidad superior y se ha formado un equipo multidisciplinar, comienza el escrutinio de potenciales candidatos receptores, que debe ser minucioso y muy exigente (criterios expuestos en 2.2.1. *Indicaciones y contraindicaciones*).

La primera entrevista se mantiene entre el potencial candidato y el coordinador del equipo, que considerará aspectos anatómicos, funcionales y psicosociales para su aprobación, revisando además su historial médico. Aquellos candidatos que obtengan la aprobación y no tengan ninguna contraindicación obvia, pasarán a una segunda entrevista más exhaustiva con el coordinador y el resto del equipo quirúrgico. El resto del equipo varía en número: se necesitan al menos dos equipos quirúrgicos formados por dos cirujanos plásticos cada uno en un caso unilateral, un equipo para la extracción y otro para la preparación del muñón receptor. Lógicamente, en el caso de un trasplante bilateral, se necesitarán cuatro equipos quirúrgicos de dos cirujanos plásticos cada uno. Estos cirujanos deberían tener experiencia en microcirugía (16).

En esta segunda entrevista se analizará en profundidad el caso. Se revisará la historia clínica del paciente, así como todas las pruebas de imagen de las que se disponga, y se comprobará la indicación sobre todo desde un punto de vista anatómico y funcional, observando cómo se maneja el paciente con y sin prótesis. Hay que garantizar que el candidato cumple todos los criterios de inclusión para un programa de ATC de manos, y que no presenta ningún criterio de exclusión. Esta entrevista también servirá para que el equipo exponga al candidato los resultados funcionales esperables, así como también para explicarle el estricto compromiso que se necesita de cara a una rehabilitación exigente y duradera, y a una inmunosupresión de por vida que precisa estricto cumplimiento. También ha de informarse de los potenciales efectos adversos que pueden surgir con dicha terapia. En función de las respuestas del candidato a todo lo anteriormente expuesto, se podrá ir valorando su disposición, motivación y compromiso, que deben demostrarse altos para una valoración positiva. En lo posible, también es recomendable recabar toda la información sobre su entorno sociofamiliar, ya que estos pacientes precisan de mucho apoyo y motivación, para tareas como por ejemplo llevarlo a rehabilitación, la higiene, las tareas del hogar y de la vida diaria hasta que sea capaz por sí mismo, etc. Un entorno sociofamiliar desfavorable está asociado a malos resultados a largo plazo (19-22).

Si esta segunda entrevista con la división quirúrgica del equipo resulta favorable y se considera candidato al sujeto, se le realizarán pruebas sanguíneas, serológicas y de imagen para estudiar el caso en profundidad y descartar criterios de exclusión. Entre esas pruebas también está incluida una valoración por el psicólogo/psiquiatra del equipo: entre sus tareas están valorar la repercusión psicosocial de la pérdida de la o las extremidades, descartar patología psiquiátrica, descartar uso/abuso de tóxicos, valorar su grado de motivación y compromiso para garantizar un paciente cumplidor con la rehabilitación y la medicación en el postoperatorio. Identificar estos factores de

riesgo que puedan desembocar en mal cumplimiento es fundamental. De no resolverse supondrán una contraindicación para el trasplante.

Si todo ha resultado favorable y no hay ninguna contraindicación, el candidato se reúne de nuevo con el equipo quirúrgico, que revisarán todas las pruebas realizadas incluidas las de imagen, para una exploración focalizada a aquellos puntos que pudieran suponer un problema. De nuevo, le explicarán las ventajas y resultados esperados con este procedimiento, así como las potenciales complicaciones y efectos secundarios de la medicación. Si el paciente acepta, se le entregará un consentimiento informado específico para ATC de extremidad superior, diferente al de TOS, que el paciente deberá firmar.

Con todos los datos y los resultados de las pruebas, si se concluye que el trasplante está indicado, se ha de redactar un informe que se presentará junto con el consentimiento informado a la comisión de ética hospitalaria. Esto es indispensable puesto que el ATC de extremidad superior es una técnica experimental, y debe ser aprobado caso por caso. En ese informe se debe detallar los criterios de inclusión y exclusión para receptores y para donantes, el procedimiento de obtención de la extremidad desde el cadáver, el protocolo de inmunosupresión con sus posibles complicaciones, el manejo del paciente tras la cirugía incluyendo la monitorización inmunológica y psicosocial, el procedimiento para evaluar los resultados y los resultados esperados, el compromiso de confidencialidad, la forma de reportar las complicaciones y efectos adversos y el rol de cada uno de los miembros del equipo en todo el procedimiento.

Una vez que el comité de ética del centro aprueba la realización del trasplante, el coordinador reunirá al equipo al completo y presentará el caso desglosando los datos. Valorarán en conjunto si los medios personales y materiales están listos y coordinados para realizar el ATC. Si la respuesta es afirmativa, el paciente entrará en lista de espera y se activará la alarma de trasplante, previo conocimiento y validación en España por la ONT del caso, que es evaluado de forma individual.

Los intensivistas del equipo serán los encargados de alertar al equipo de una potencial donación de extremidad superior, puesto que generalmente se trata de donantes en muerte cerebral que suelen recaer en este servicio. Serán ellos los que alerten al coordinador de trasplantes del centro, encargado de obtener el consentimiento informado por parte de la familia del donante. Tras ello, avisará al equipo de cirujanos plásticos para valorar la idoneidad de la extremidad en cuanto a tamaño y tono de piel, y se asegurarán de que el donante cumpla los criterios de inclusión/exclusión, para lo que disponen de aproximadamente una hora. Si recibe su aprobación, será el coordinador de trasplantes el que se encargue de pedir la batería de pruebas sanguíneas, serológicas y microbiológicas necesarias para comprobar que se cumplen dichos criterios, y de activar el protocolo de trasplante alertando a los diferentes miembros, movilizándolo al personal y los recursos para su realización. También es su responsabilidad contactar con el receptor, localizarlo y hacer que ingrese en el hospital a tiempo.

Todos los aspectos relacionados con la cirugía serán descritos en *2.4.1. Técnica quirúrgica*.

En el protocolo del ATC de extremidad superior también tiene que quedar constancia de cómo se harán las revisiones y los controles a corto, medio y largo plazo tras la cirugía. A partir de la cirugía entran en escena otros miembros del equipo, como los

rehabilitadores y los fisioterapeutas, con la misión de obtener la función máxima de las extremidades trasplantadas según el protocolo diseñado, así como de la monitorización de la ganancia de función mediante registros (rango de movimiento, fuerza de prensión y de pinza, etc.) y escalas (DASH, HTSS, etc.). El terapeuta social deberá encargarse de que el paciente mantenga una motivación alta y un compromiso con la rehabilitación y la medicación, evaluando periódicamente el grado en que puede volver a hacer las tareas de la vida diaria por sí mismo y potenciando su entorno social que le dé apoyo.

También debe quedar registrada la frecuencia de los diversos controles que debe seguir el paciente trasplantado: de monitorización del rechazo incluyendo biopsias cutáneas, hematológicos para el ajuste de los niveles plasmáticos de fármacos inmunosupresores y monitorización de complicaciones metabólicas, etc. Al principio serán muy seguidos en el tiempo, sobre todo hasta que se alcancen unos niveles plasmáticos óptimos de inmunosupresores, pudiendo espaciarse con el tiempo.

El psicólogo/psiquiatra del equipo también necesitará hacer una valoración periódica, al menos anual, que evalúe el cumplimiento de la medicación y la rehabilitación, y que evalúe también en qué grado el paciente ha integrado como parte de sí mismo la nueva extremidad, su grado de satisfacción, de independencia, y el grado en el que ha aumentado su calidad de vida.

2.3.3. Reconstrucción del donante:

A diferencia de un donante de órgano sólido, donde la laparotomía y la toracotomía necesarias para la obtención de los órganos vuelven a cerrarse y quedan disimuladas con la vestimenta del cadáver en el entierro, un donante de extremidad superior ve claramente desfigurada una parte visible de su cuerpo como son las manos, que la ropa no es capaz de disimular. Este hecho puede aumentar la tristeza y herir la sensibilidad de los familiares desde el mismo momento de la entrega del cadáver, y de igual manera provocarlo en un entierro tanto en los familiares como en los asistentes. Para muchas familias, este hecho puede tener implicaciones morales, éticas y/o religiosas. En realidad, este aspecto es tan importante, que sólo con imaginárselo algunas familias pueden no otorgar su consentimiento para que su familiar se convierta en donante.

Por tanto, es obligatoria la reconstrucción *ad integrum* del cadáver con prótesis cosméticas (39). Estas prótesis disimularán el defecto de cara a los familiares evitando herir su sensibilidad, y ayudarán a otorgar al cadáver un entierro digno y discreto.

2.4. Técnica quirúrgica y rehabilitación:

Gran parte de la técnica quirúrgica del ATC de extremidad superior se inspira en los reimplantes de miembro superior. Sin embargo, a pesar de compartir grandes similitudes, existen tres importantes diferencias de concepto entre ambos: en primer lugar, la disponibilidad de tejidos; en segundo lugar, la tensión de las tenorrafias; y finalmente, la longitud ósea.

En los reimplantes no hay tejido sobrante, al contrario, suele haber escasez. El mecanismo lesional ha podido ocasionar una pérdida de tejidos, que además muchas veces aumenta cuando el cirujano se ve obligado a desbridar los tejidos desvitalizados. Los esfuerzos se centran en conservar la mayor parte de tejido, incluyendo el menor acortamiento óseo posible, que por otro lado suele ser necesario para que las suturas vasculonerviosas no queden a tensión. Por el contrario, en el ATC hay tejido sobrante, de manera que podemos adaptarlo a las necesidades del receptor en todos sus componentes.

Por otro lado, el balance de tensión y fuerzas biomecánicas entre los tendones flexores y extensores generalmente no se altera en los reimplantes. En cambio, en el ATC al haber exceso de tejido, también lo hay en cuanto a longitud tendinosa, y es el cirujano el que debe reajustar este balance flexo-extensor.

Por último, cabe considerar la longitud ósea. En un reimplante, salvo pérdida traumática ósea, está conservada o precisa ser levemente acortada. Por el contrario, en el ATC vuelve a ser el cirujano el que debe adaptar esa longitud a la de la extremidad contralateral, o en el caso de un ATC bilateral, adaptar ambas.

Para minimizar estas dificultades es esencial disponer de un equipo multidisciplinar bien coordinado, una técnica quirúrgica depurada, un protocolo quirúrgico validado, la experiencia en cirugía de banco y la asistencia de técnicas como las que presentamos en los apartados anteriores para optimizar la selección de un donante apropiado al caso problema.

Como ya se expuso, en un caso unilateral se necesitan al menos dos equipos quirúrgicos para realizar la extracción y para preparar el muñón del receptor; en un caso bilateral lo ideal es contar con cuatro (16). Tanto la disección para la identificación de las estructuras vasculonerviosas y tendinosas en el receptor, como la extracción de la extremidad a trasplantar, deberían realizarse simultáneamente, y en un escenario ideal, en el mismo quirófano o en quirófanos contiguos.

Aunque la técnica es similar en todos los ATCs de extremidad superior, hay factores que condicionan pequeñas variaciones y que hacen que cada uno sea diferente, como el nivel de amputación, el mecanismo de amputación, la zona de traumatismo o el tiempo desde que se produjo el traumatismo (8). El nivel de amputación es uno de ellos. Por ejemplo, en amputaciones a nivel de tercio distal del antebrazo o a nivel de la muñeca, no encontramos masa muscular y sí tendones, lo que hace que sea más sencilla su coaptación y que la pieza a trasplantar pueda aguantar durante más tiempo la isquemia. Además, este nivel sería el ideal, ya que la distancia de regeneración nerviosa hasta los músculos intrínsecos de la mano trasplantada sería más corta. Lo contrario ocurre por ejemplo en amputaciones a nivel del tercio medio humeral.

El mecanismo lesional es otro condicionante. Los mecanismos de corte tipo guillotina son más favorables porque la zona de traumatismo, y por tanto la destrucción tisular y la cicatrización, son menores, pudiendo encontrar todos los elementos de interés en el muñón con mayor facilidad. Por el contrario, mecanismos tales como quemaduras, aplastamientos o sepsis son mucho menos favorables por los motivos opuestos, generando mayores zonas traumatizadas. Incluso pueden generar daño tisular más proximal al punto de amputación y que no sea apreciable porque el revestimiento cutáneo esté relativamente respetado, como por ejemplo ocurre con arterias trombosadas proximalmente en casos de sepsis.

Un tiempo prolongado desde que se produjo la amputación puede haber condicionado atrofia muscular y osteopenia por desuso, lo que puede ocasionar mal resultado funcional y fracaso de la osteosíntesis respectivamente.

Por último, no hay que olvidar las preferencias específicas de cada equipo quirúrgico a la hora de realizar este tipo de intervenciones.

2.4.1. Técnica quirúrgica:

La técnica utilizada comparte muchos aspectos con las técnicas de reimplante de miembro superior. Normalmente se realiza bajo isquemia y anestesia general, y suele implementarse con un bloqueo del plexo braquial para favorecer la vasodilatación y ayudar a controlar el dolor postoperatorio (5,6).

Lo primero es certificar la muerte cerebral del donante, asegurase de tener el consentimiento del donante firmado por su familiar y de que donante y receptor comparten grupo sanguíneo. Además, se debe realizar un análisis serológico de *cross-match* entre donante y receptor para descartar la presencia en este último de anticuerpos preformados que pudieran dar lugar a un rechazo hiperagudo.

La secuencia en los tiempos quirúrgicos también es similar a la que se utiliza en los reimplantes, aunque no todos los centros utilizan la misma. Existe acuerdo en comenzar con la osteosíntesis para asegurar la estabilidad (54-56), aunque a partir de aquí es más debatido. Suele ir seguido de la revascularización de la pieza al menos con una arteria principal y dos venas. Posteriormente se realizan las tenorrafias, las neurorrafias, anastomosis venosas adicionales, y finalmente se cierra la piel (5,6,8).

Esta secuencia puede variar según una serie de factores. Uno de ellos es el nivel de amputación, de manera que en amputaciones más distales (tercio distal de antebrazo o más distal) la pieza trasplantada portará menos masa muscular y podrá tolerar un periodo más prolongado de isquemia, mientras que en amputaciones más proximales se dará el caso contrario.

Preparación del receptor:

En el caso del muñón del receptor, la cirugía comienza con la identificación lo más distal posible de las estructuras vasculonerviosas y tendinosas, retirando todo el tejido cicatricial o desvitalizado. Las incisiones cutáneas cobran una especial importancia para que los colgajos cutáneos no sufran, para que puedan albergar todo el nuevo tejido y para evitar bridas cicatriciales en el futuro. El diseño más aceptado es el de cuatro colgajos cutáneos interpuestos en zigzag, que permiten una amplia exposición de las estructuras, al mismo tiempo que evitan cicatrices circunferenciales (16). Estos cuatro colgajos se diseñan mediante incisiones tanto en el receptor como en el donante. Por un lado, en el receptor se realizan dos incisiones paralelas al eje del antebrazo separadas 180°, una en el borde cubital y otra en el borde radial. Esto permite crear un colgajo volar y otro dorsal que expone las estructuras. Por otro lado, en la pieza donante se hacen otras dos incisiones paralelas a su eje separadas también 180°, una a nivel volar central y otra a nivel dorsal central, generando un colgajo cubital y otro radial. Además, la incisión mediovolar puede prolongarse hacia distal para abrir profilácticamente el túnel del carpo y adelantarse al aumento de presión por el edema tras la perfusión (Fig. 6).



Fig. 6: ejemplo de disección de donante en cadáver. Incisiones en el eje volar y dorsal para interposición de colgajos radial y cubital en zigzag con el receptor.

La preparación del muñón receptor suele ser dificultosa por la presencia de tejido cicatricial. Además, las estructuras pueden estar atróficas, con cambios de coloración o imbuidas en tejido cicatricial. Esto será especialmente acusado en casos de quemaduras o sepsis, más que en amputaciones tipo guillotina. La identificación de estructuras ha de ir de superficial a profundo y de distal a proximal, comenzando con las venas del tejido celular subcutáneo, como las venas cefálica y basilíca. Una sonda Doppler puede ayudar a su identificación preoperatoria. Una vez identificadas todas las estructuras, es fundamental su identificación individual mediante etiquetado con una técnica resistente e indeleble: por ejemplo se ha utilizado tinta permanente sobre etiquetas de goma fijadas mediante suturas de seda 2/0. El etiquetado es básico para identificar las estructuras en un entorno edematoso y lleno de sangre con múltiples estructuras seccionadas y que han perdido su ubicación original.

Procedimiento de extracción en el donante:

Una vez que se ha seleccionado un donante, es fundamental evitar la colocación de catéteres vasculares en la extremidad de interés (26,39). En el caso del donante, existe la ventaja de que se puede tomar tejido en exceso. La disección se debe realizar sobre una cama de hielo sin contacto directo con la pieza, para reducir en lo posible la isquemia caliente. La extracción se puede realizar habitualmente con manguito de isquemia rápidamente, normalmente en menos de una hora y con mínima pérdida hemática (16,26,39). El procedimiento habitual para trasplantes a nivel del antebrazo consiste en iniciar la extracción con una incisión en boca de pez proximal al codo (que facilitará el cierre del muñón en el cadáver), a nivel del húmero distal. Se deben ir disecando de superficial a profundo e identificando las venas cefálica y basilíca, arteria braquial, nervio mediano, nervio cubital y nervio radial (Fig. 7), para continuar con la división de los músculos bíceps braquial, braquial y tríceps braquial, finalizando con la osteotomía humeral (8,16,26).

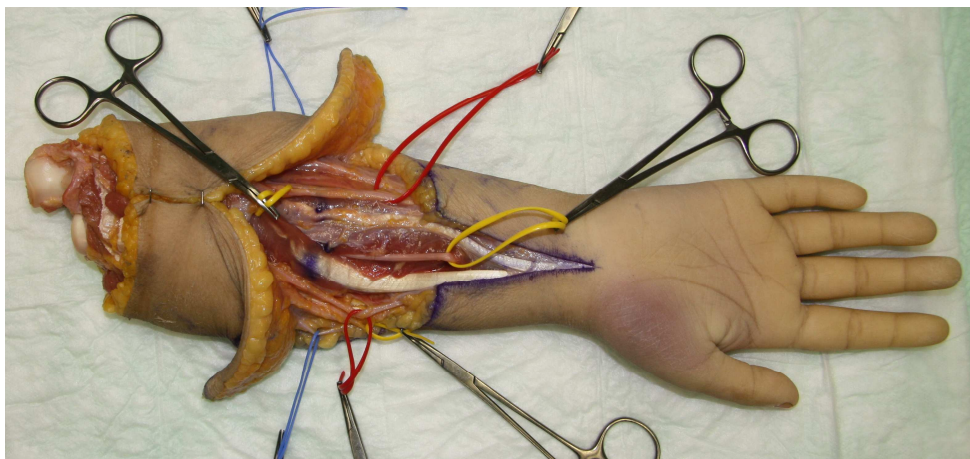


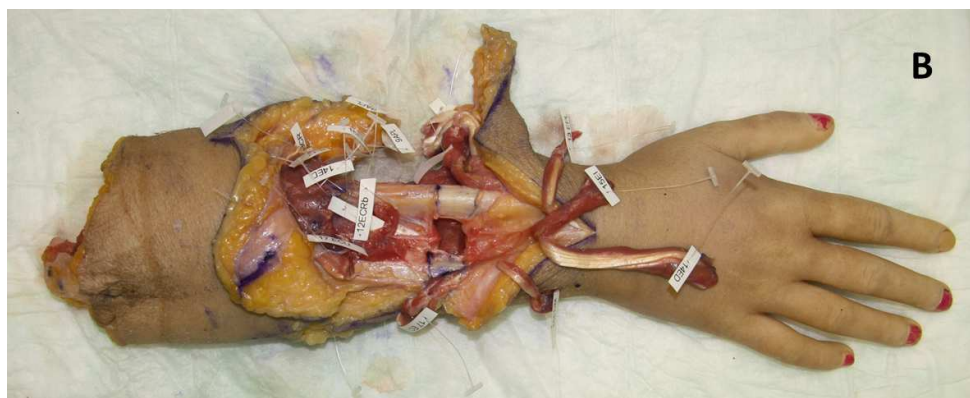
Fig. 7: identificación y referenciado de estructuras vasculonerviosas para ATC de tercio distal de antebrazo. De cubital a radial, en rojo arterias cubital y radial; en amarillo nervios cubital, mediano y radial; en azul venas basílica (oculta en dorso) y cefálica.

Realizar la extracción a este nivel aporta un exceso de longitud de las estructuras vasculonerviosas y de los colgajos cutáneos. Otra opción sería realizar la extracción a nivel del codo mediante desarticulación (Fig. 7).

El etiquetado individual de las estructuras es fundamental también en el donante (Fig. 8A-B). El exceso de longitud puede ser necesario y de gran utilidad según la calidad y presencia/ausencia de estructuras en el receptor, y en caso contrario, puede ser descartado. Por ejemplo, una mayor longitud puede ser útil para las suturas tendinosas tipo Pulvertaft, que por otro lado tienden a añadir un considerable volumen al diámetro del tendón, lo que sumado al edema puede precisar colgajos cutáneos más grandes de lo esperado inicialmente. Además, con la amputación las unidades musculotendinosas flexoextensoras suelen atrofiarse incluso preservando la inervación y se retraen, por lo que un exceso de longitud tendinosa salva estas dificultades.



Fig. 8-A: ATC de extremidad superior en cadáver. Etiquetado de estructuras musculotendinosas por su aspecto volar, tanto en el potencial donante (tercio distal de antebrazo y mano) como en el potencial receptor (antebrazo).



Anastomosis vasculares:

En la mayoría de ocasiones, las anastomosis vasculares suelen realizarse tras la osteosíntesis, si bien es cierto que no hay unanimidad. Se debe seguir manteniendo la isquemia caliente al mínimo con el injerto sobre una cama de hielo. Normalmente se anastomosa termino-terminal sólo uno de los dos troncos arteriales principales (en el caso del antebrazo), radial o cubital, para anastomosar el otro más adelante, así como dos venas principales también termino-terminales. Este orden se puede invertir y anastomosar las venas primero. En caso de no poder identificar bien las venas, tras anastomosar un tronco arterial se puede soltar la isquemia, de manera que el llenado de las venas ayude a localizarlas. Para las anastomosis venosas se pueden utilizar dispositivos *coupler* (16). Con las anastomosis vasculares finalizadas, se suelta la isquemia y se retira el hielo, pasando a calentar la pieza con compresas con suero caliente para evitar o revertir el vasoespasmo.

Las anastomosis deben realizarse a un nivel tal que permita localizar unos vasos sanos en el receptor. Si bien no cabe duda de que hacer las anastomosis a nivel del codo o incluso más proximales puede parecer una opción lógica, donde los vasos están alejados del foco traumático y teóricamente sanos, también hay que tener en cuenta que a mayor disección, mayor riesgo de dañarlos. Por tanto aunque posible, esta opción debe ser cuidadosamente valorada por el equipo.

Para trasplantes distales a la mitad del antebrazo, las anastomosis arteriales deben realizarse terminoterminal. Por el contrario, proximales a ese punto deben realizarse termino-laterales para no cortar el suministro arterial a los vientres musculares del tercio proximal del antebrazo, lo que podría desembocar en fibrosis muscular.

Una vez que las tenorrafias y las neurorrafias hayan sido completadas, se podrá anastomosar el otro tronco arterial y venas adicionales, para tener como mínimo cuatro o cinco anastomosis venosas entre el sistema venoso superficial y el profundo. Esto no se realiza antes para no perder tiempo y minimizar la isquemia.

Reparación tendinosa y muscular:

No existe una técnica para las tenorrafias compartida por todos los centros, sino que cada equipo tiene sus preferencias. Para la reparación y sutura muscular en casos de trasplante proximal a la unión musculotendinosa, muchas veces identificar cada músculo por separado resulta imposible, así como suturarlos uno por uno. En este caso la única opción son las suturas epi y perimisiales, o las suturas en masa de grupos musculares flexores y extensores.

Sin embargo, cuando el nivel es más distal, a nivel únicamente de los tendones (como tercio distal de antebrazo), es posible y se recomienda la realización de una sutura fuerte y resistente que permita la movilización activa y pasiva precoz con seguridad (58). Siempre que se pueda, es mejor suturar cada tendón individualmente para potenciar los movimientos individuales. Una de las suturas más utilizadas y ventajosas es la de tipo Pulvertaft, que aporta gran resistencia y por tanto permite la movilización precoz, aunque a expensas de aumentar el volumen y un mayor tiempo quirúrgico, frente a otras técnicas de sutura termino-terminal (59-61). Como existe tejido donante de sobra, se pueden utilizar injertos tendinosos a demanda.

Independientemente de la técnica utilizada, uno de los mayores retos consiste en dotar a los tendones de la tensión apropiada con un balance correcto flexo-extensor.

En caso contrario se producirán importantes limitaciones funcionales. Para un correcto ajuste de este balance, lo ideal es comenzar con las tenorrafias de los extensores: inicialmente se reparan los extensores de la muñeca, seguido de los de los dedos y del pulgar. La tensión debería ajustarse para conseguir una extensión completa de los dedos con una flexión de muñeca de 20°-30°. El siguiente paso es suturar los flexores, con una tensión que recupere la cascada natural de los dedos en reposo por el efecto de tenodesis (8,16,62).

El músculo pronador cuadrado, que recibe inervación del nervio interóseo anterior, supone un caso particular. Durante el trasplante suele denervarse por sección de dicho nervio que además no se repara, por lo que algunos autores recomiendan su extirpación de rutina para evitar una fibrosis futura y una restricción de la movilidad (8).

Reparación nerviosa:

La regeneración nerviosa es esencial para el éxito del trasplante: la musculatura intrínseca de la mano y la sensibilidad de la cara volar dependen de la regeneración de los nervios mediano y cubital. La velocidad de regeneración nerviosa es aproximadamente de 1 mm al día (63), aunque depende de factores como la edad del paciente, el tejido cicatricial y grado de lesión previa del nervio, o la localización del nervio. Se sabe además que el tacrólimus, inmunosupresor presente en todos los ATCs de extremidad superior, tiene como efecto secundario beneficioso acelerar la regeneración nerviosa (64-65).

Independientemente del nivel del trasplante, los nervios mediano y cubital deben ser reparados. El nervio radial también debería ser reparado siempre que sea posible, aunque en la última revisión del *The International Registry on Hand Composite Tissue Transplantation*, sólo se reparó en el 45% de los casos (11). También según el nivel, la rama sensitiva del radial se reparará si es posible, así como el nervio interóseo posterior. Adicionalmente, si es posible y se encuentran los cabos, pueden repararse las ramas sensitivas palmar del nervio mediano y dorsal del nervio cubital (16).

Para las neurorrafias bastarán suturas epineurales, y es importante tener en cuenta el nivel de amputación. En los casos de tercio distal de antebrazo, es posible la sutura por fascículos motores y sensitivos de los nervios mediano y cubital (57). En casos más proximales con una topografía neural mixta no será posible.

Es conveniente realizar una retinaculotomía profiláctica y abrir el túnel del carpo para evitar el aumento de presión por el edema post-reperfusión.

Adaptación y cierre de los colgajos cutáneos:

Por último, quedaría adaptar los colgajos cutáneos sobre drenajes aspirativos. Como de inicio se obtuvieron excesivamente grandes, ahora se pueden adaptar a la longitud y diámetro finales, recortando el exceso lo suficiente para que no quede una sutura a tensión ni áreas sin cubrir. El aspecto final serán los ya descritos cuatro colgajos interpuestos en zigzag. En el hipotético caso de que quedase alguna zona sin recubrimiento cutáneo, serían preferibles los autoinjertos de piel antes que forzar la sutura a tensión.

Los tiempos totales de isquemia fría han variado entre 30 minutos y 12 horas (media 6 horas y 12 minutos) (11).

Monitorización del trasplante:

La monitorización del trasplante se realiza como con cualquier otro colgajo libre o reimplante. A la monitorización clínica (color, relleno, temperatura, turgencia) se le suma la monitorización con Doppler. Algunos centros utilizan dispositivos Doppler implantables para las venas.

Situando un pulsioxímetro en uno de los dedos del trasplante podemos comparar su saturación con las cifras de otro situado en un dedo de la extremidad sana en casos unilaterales, o colocado en un dedo de un pie en casos bilaterales (66).

2.4.2. Rehabilitación:

El ATC de extremidad superior requiere un paciente altamente motivado y firmemente comprometido con una terapia de rehabilitación exigente, exhaustiva y muy duradera, que junto con la inmunosupresión suponen los dos factores más determinantes de un trasplante exitoso a largo plazo (28). Para ello también es de gran utilidad un entorno sociofamiliar y cultural que le dé buen soporte (14). Todo ello debe ser considerado antes de la cirugía durante el proceso de selección del receptor.

En el ATC de manos, la rehabilitación se rige por su principio cíclico fundamental, un continuo ciclo de valoración, asignación, intervención y evaluación (67). Su objetivo global es alcanzar la máxima función en cuanto a regeneración nerviosa y recuperación de unidades motoras, que aporten la mayor calidad de vida posible al paciente con una alta autoestima. Los programas de rehabilitación trabajan específicamente en el control del dolor y la hinchazón, la prevención de las rigideces articulares y las adherencias tisulares, el mantenimiento del deslizamiento y recorrido tendinoso, la reeducación motora y sensitiva y la recuperación de independencia por parte del paciente (28).

El registro periódico de la progresión del paciente, así como la comparación con resultados previos (incluidos los pretrasplante), es requisito fundamental para valorar la mejora funcional y el grado de invalidez, que van variando según avanza la rehabilitación. Existen multitud de medidas clínicas objetivas, tests y cuestionarios estandarizados para evaluar la función de la extremidad superior (ver 2.5.1. *Métodos de valoración y medida de los resultados funcionales*).

No existe un protocolo de rehabilitación universal para ATC de extremidad superior, sino que cada centro tiene el suyo propio (Tablas 6 y 7), y además debe ser individualmente adaptado a cada paciente y a las diferentes estructuras anatómicas, ya que los diferentes tejidos de un ATC se recuperan o se regeneran de una manera y a un ritmo diferente (28). Precisamente, identificar las limitaciones individuales de cada paciente supone uno de los mayores retos para el equipo rehabilitador.

TIEMPO TRAS ATC	OBJETIVOS DE LA REHABILITACIÓN
0-6 semanas	-Drenaje linfático. -Movilización pasiva y activa temprana controlada. -Electroestimulación de la musculatura intrínseca.
8 semanas	-Férulas estáticas continuadas. -Movilización activa de muñeca y dedos.

3 meses	-Movimiento contra resistencia, fortalecimiento de musculatura.
6 meses	-Inicio de reeducación sensorial.
9 meses	-Balance entre musculatura extrínseca e intrínseca.
	-Coordinación motora fina.
12 meses	-Estimulación somatosensorial de complejidad progresiva.
	-Discriminación táctil.
	-Coordinación motora.
	-Actividades de la vida diaria.
>12 meses	-Adaptación de rehabilitación según necesidades del paciente.

Tabla 6: protocolo de rehabilitación para ATC de extremidad superior del grupo de Bernardon et al. (68).

TIEMPO TRAS ATC	OBJETIVOS DE LA REHABILITACIÓN
0-3 Semanas	-Ferulización estática y elevación para disminuir edema. -Movilización activa asistida del hombro y el codo. -Movilización pasiva de la muñeca y la mano a partir de las 2 semanas.
3-6 semanas	-Ferulización estática progresiva. -Ablandamiento de cicatrices y vendajes compresivos. -Flexo-extensión pasiva progresiva de la muñeca a partir de las 4 semanas. -Flexo-extensión activa asistida de los dedos a partir de las 5 semanas.
6-8 semanas	-Movilización activa de dedos y muñeca. -Ejercicios de pinza. -Ferulización nocturna y periódica durante el día. -Introducción de férulas estáticas de muñeca con dedos libres.
8-12 semanas	-Ejercicios de deslizamiento de tendones. -Potenciamiento del balance flexores-extensores. -Electroterapia para fortalecer la musculatura extrínseca durante 8 semanas.
3-6 meses	-Potenciar la estabilidad y función de la muñeca. -Integración del trasplante en las actividades de la vida diaria con ayuda a demanda.
6-12 meses	-Focalizar en déficits funcionales y necesidades específicas de cada paciente.
2º año	-Descenso de la intensidad de la terapia. -Mejorar posicionamiento de la extremidad superior. -Fortalecimiento de musculatura intrínseca.
	-Potenciar independencia para actividades de la vida diaria.
3º año	-Ganancia de fuerza.

Tabla 7: programa de rehabilitación por objetivos de ATC de extremidad superior de Urso et al. (69).

2.5. Funcionalidad del alotrasplante de extremidad superior:

La supervivencia aislada del trasplante sin restauración funcional carece de justificación. Su objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente, para lo que debe recuperarse la capacidad motora y la sensibilidad. La nueva extremidad debe integrarse como parte del paciente, y éste asumirlo como parte de sí mismo, estando satisfecho con los resultados (28).

Tras una cuidadosa y exitosa cirugía, los dos factores más importantes de los que dependen unos buenos resultados funcionales a largo plazo son una exigente rehabilitación, y una inmunosupresión que evite el rechazo con la menor cantidad posible de efectos adversos. Hasta ahora, la experiencia acumulada confirma hipótesis iniciales como que el tiempo entre la amputación y el trasplante no es un factor crítico, ya que una intensa rehabilitación puede obtener buenos resultados funcionales con varios años de lapso entre amputación y trasplante, pero ésta debe ser diseñada individualmente e iniciada lo antes posible. Los resultados funcionales obtenidos han sido en general superiores a los que se obtienen con prótesis, siendo posible incluso la recuperación de la función de la musculatura intrínseca en grado variable, con el añadido de que además se aporta sensibilidad (28).

Otros factores dependientes del receptor que también los condicionan son el mecanismo y nivel de amputación, el estado de los tejidos y la presencia de cabos nerviosos y unidades musculotendinosas funcionantes, así como su motivación y compromiso para encarar la rehabilitación, que son concienzudamente evaluados en el proceso de selección (28).

2.5.1. Métodos de valoración y medida de los resultados funcionales:

Como ya se avanzaba en el apartado 2.4.2. *Rehabilitación*, el registro periódico de la progresión del paciente, así como la comparación con resultados previos (incluidos los pretrasplante), es requisito fundamental para valorar su mejora funcional y el grado de invalidez.

Existen tres amplias categorías de parámetros que se pueden registrar: parámetros objetivos (como movimiento, fuerza, sensibilidad y destreza), parámetros subjetivos (síntomas o discapacidad percibidos por el paciente), y parámetros económicos, (ver 2.5.4. *Costes*).

A la hora de valorar la sensibilidad, hay que tener en cuenta que su restitución tiene estrecha relación con la capacidad cognitiva central, por lo que la rehabilitación debe incluir un programa de reeducación sensorial. La mayoría de pruebas evalúan la percepción de la presión y la vibración, aunque otras evalúan la percepción del dolor y la temperatura o la discriminación táctil.

Entre los objetivos se encuentran medidas clínicas, que deberían incluir medidas técnicas (con goniómetro, dinamómetro, etc), tests clínicos aislados o en batería (tests de fuerza, sensibilidad y destreza) y pruebas de imagen (como por ejemplo la RNM funcional para comprobar la readaptación cortical cerebral).

Los parámetros subjetivos se valoran con cuestionarios validados completados por los pacientes preguntados por sus síntomas, la valoración de su destreza e invalidez o calidad de vida (70-73).

Entre las pruebas para parámetros objetivos destacan:

- Rango de movimiento (o ROM por sus siglas en inglés): muy utilizado para la valoración funcional. Representa la distancia angular máxima que puede recorrer una articulación, por tanto se mide en grados. Puede ser activa o pasiva, según la realice el sujeto o un explorador respectivamente. El ROM se mide tradicionalmente con un goniómetro, aunque existen nuevas técnicas biométricas, electromagnéticas y bioquinéticas (74). Para medirlo

correctamente, hay que evaluar la posición de partida de la articulación. Son importantes dos puntos al hacer sucesivas evaluaciones: en primer lugar, la articulación estudiada debería encontrarse siempre en la misma posición al medir, de lo contrario podrían falsearse los resultados, y en segundo lugar, las sucesivas medidas debería realizarlas el mismo observador, siendo menor el error intraobservador que el interobservador (75).

- Fuerza muscular: su medida también es una de las pruebas más utilizadas para valorar la función de la extremidad superior. Se realiza mediante valoración manual por parte del explorador, y se valora de 0 a 5 (Tabla 8) según la escala del *Medical Research Council* (MRC) (76-77). Otra manera de realizar su medición es mediante el uso de dinamómetros. De la misma manera se puede valorar la fuerza muscular específicamente para realizar la pinza.

GRADO	NIVEL DE RECUPERACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR
0	Ausente, parálisis total.
1	Mínima, contracción muscular visible sin movimiento.
2	Escasa, movimiento sólo si se elimina la gravedad.
3	Regular, movimiento parcial contra gravedad.
3+	Regular +, movimiento completo sólo contra gravedad.
4-	Buena -, movimiento completo contra gravedad y resistencia mínima.
4	Buena, movimiento completo contra gravedad y resistencia moderada.
4+	Buena+, movimiento completo contra gravedad y resistencia fuerte.
5	Normal, movimiento completo contra resistencia total.

Tabla 8: escala de fuerza muscular modificada del MRC.

- Test de Kapandji para el pulgar: evalúa la oposición del pulgar. Consiste en tocar los cuatro dedos largos con la punta del pulgar, y puntúa de 0 (imposible de realizar) a 10 (oposición completa).
- Valoración de la sensibilidad:
 - Escala de Highet (78): uno de los métodos objetivos más habituales para medir la recuperación de la sensibilidad, valorando desde la anestesia total a la recuperación de la discriminación entre dos puntos (Tabla 9).

GRADO	NIVEL DE RECUPERACIÓN SENSITIVO
S0	Ausente, recuperación nula.
S1	Recuperación de la sensibilidad cutánea profunda.
S1+	Recuperación de la sensibilidad al dolor superficial.
S2	Recuperación de la sensibilidad al dolor superficial y táctil parcial.
S2+	Como S2 pero con hipersensibilidad.
S3	Recuperación del dolor y el tacto normal sin hipersensibilidad.
S3+	Como S3 pero con localización y discriminación-2-puntos parciales.
S4	Recuperación total con discriminación-2-puntos normal.

Tabla 9: escala de Highet modificada por Dellon et al. para la recuperación de la sensibilidad en lesiones nerviosas (78).

- Discriminación entre dos puntos: para realizarlo, las fibras nerviosas han tenido que regenerarse hasta llegar a los mecanorreceptores cutáneos. Este test mide la distancia mínima en milímetros a la que el paciente es capaz de percibir dos estímulos por separado mediante el tacto y con los ojos cerrados. Los pulpejos de los dedos y la palma de la mano se consideran las partes más sensibles del organismo, y en condiciones de normalidad, poseen la discriminación entre dos puntos más fina. Se evalúa con un compás de puntas romas graduado en milímetros. Cuanto más pequeña sea la cifra, más fina será la discriminación sensitiva. Los valores de referencia para los dedos y la palma de la *American Society of Hand Therapists* se exponen en la Tabla 10:

TIPO DE SENSIBILIDAD	DISTANCIA A LA QUE SE PERCIBEN 2 PUNTOS
Normal	<6 mm.
Aceptable	6-10 mm.
Pobre	11-15 mm.
Protectora	Sólo un punto percibido.
Anestesia	Ningún punto percibido.

Tabla 10: valores de referencia para la discriminación entre dos puntos de la *American Society of Hand Therapists*. mm: milímetros.

- Discriminación de temperatura y dolor.
- Monofilamento de Semmes-Weinstein: mediante filamentos de diferente diámetro, aplica una presión constante. Permite evaluar la sensibilidad táctil y vibratoria de una zona determinada.
- Signo de Tinel-Hoffman: es positivo cuando se produce la percepción de parestesias al percutir una zona cutánea determinada con un nervio lesionado subyacente. Su utilidad en el ATC de extremidad superior es que traduce la existencia de un tubo endoneural que está avanzando con brotes axónicos en vías de regeneración que aún no se han mielinizado por completo. Esto puede indicar por ejemplo un neuroma o en donde se encuentra el extremo distal de la regeneración de un nervio.
- Test de Moberg: busca valorar la sensibilidad a través del tiempo que tarda el paciente mediante el tacto en recoger, sujetar, manipular e identificar elementos de la vida diaria (por ejemplo, unas llaves).
- o Destreza: la velocidad y la precisión son los criterios que definen la destreza motora. Dos pruebas para valorarla son el test de Minnesota (girar e introducir discos de colores en un tablero fenestrado) o el test de los 9 agujeros (velocidad para introducir 9 clavijas en tantos agujeros de un tablero).
- o Actividades de la vida diaria: existen cuestionarios de medidas objetivas registradas por un observador sobre la capacidad del paciente para realizar dichas actividades. Uno de ellos es el cuestionario de los 400 puntos (79), que

- valora una serie de ítems separados en cuatro ámbitos: movilidad de la mano, fuerza prensil, prensión monomanual y función bimanual.
- Test de Carroll: integra movilidad, función motora y sensación para evaluar la función global de la mano. Sin embargo, no es específico del ATC. Cuantifica la habilidad funcional de la extremidad superior de 0 a 99 (80), considerando las puntuaciones:
 - <50 puntos: pobre.
 - 50-85 puntos: bueno.
 - >85 puntos: excelente.
 - Escala funcional de Chen: originalmente pensada para valorar la función en macroreimplantes (Tabla 11).

GRADO	USO	RMA	SENSIBILIDAD	M
I	Empleo original.	≥60%	Ampliamente restaurada.	M4/5
II	Trabajo compatible.	≥40%	Territorios mediano/cubital.	M3/4
III	Vida diaria independiente.	≥30%	Pobre pero útil.	M3
IV	Ninguna función útil.			

Tabla 11: criterios funcionales de Chen en macroreimplantes. *RMA*: rango de movilidad articular respecto a extremidad no afecta; *M*: recuperación funcional motora según escala de Highet.

- Electromiografía: se utiliza para confirmar el proceso de reinervación muscular (11). Por ejemplo, en músculos diana muy alejados de un nervio en regeneración, como los intrínsecos de la mano, cuando todavía no se puede realizar movimiento alguno y el grado de fuerza es 0, detectar potenciales de acción supone el primer signo de reinervación.
- RNM funcional: permite valorar la representación cortical cerebral de la mano (11).

Entre las pruebas para valorar parámetros subjetivos cabe destacar:

- Cuestionarios sobre actividades de la vida diaria.
- Cuestionarios validados para evaluación de resultados:
 - *The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Score*, cuestionario DASH (Anexo I): cuestionario específico de la extremidad superior, en el que se pregunta al paciente por 30 elementos relativos a su discapacidad y síntomas percibidos durante la semana anterior. Los resultados van desde el 0, sin discapacidad alguna, al 100, considerada como la máxima discapacidad (30). Esta ha sido hasta la fecha la escala más utilizada para evaluar función en el ATC de extremidad superior. Entre sus ventajas están que su metodología es muy sólida y muy reproducible. Entre sus desventajas, que no es específico para el ATC de extremidad superior, sino que se puede aplicar a cualquier lesión o patología que afecte al miembro superior; no mide función, sino

discapacidad; y se trata de un cuestionario 100% subjetivo que no permite valorar función desde un punto de vista objetivo.

- Cuestionario Short Form-36, SF-36: cuestionario totalmente subjetivo compuesto por 36 ítems o preguntas para la valoración por parte del paciente de los aspectos tanto positivos como negativos de su salud, englobados en ocho escalas que se suman y puntúan desde 0 (discapacidad máxima) a 100 (sin discapacidad): su vitalidad, función física, dolor corporal, percepción global de salud, rol físico, rol emocional, función social y salud mental (81). Sin embargo, no permite la medición objetiva de parámetros funcionales.

También se dispone de una herramienta para valorar simultáneamente parámetros objetivos y subjetivos, el *Hand Transplant Score System*, o cuestionario HTSS (Anexo I): fue creado por el IRHCTT (*The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation*). Hoy por hoy es el cuestionario más específico que existe para la evaluación de función y resultados del ATC de extremidad superior, e históricamente, el segundo más utilizado por detrás del DASH. Es la única escala que integra por un lado mediciones funcionales objetivas, y por otro, cómo ha influido el ATC en la nueva vida del paciente a través de parámetros subjetivos como la cosmética del ATC, su repercusión psicosocial, su satisfacción, bienestar y calidad de vida.

Con una puntuación total de hasta 100 puntos, evalúa seis ámbitos diferentes, la apariencia (máximo 15 puntos), la sensibilidad (máximo 20 puntos), el movimiento (máximo 20 puntos), la aceptación psicológica y social de la extremidad trasplantada (máximo 15 puntos), la realización de actividades de la vida diaria y situación laboral (máximo 15 puntos), y la satisfacción personal del paciente y su bienestar general (29). Los resultados pueden ser considerados como:

- >80 puntos: excelentes.
- 61-80 puntos: buenos.
- 31-60 puntos: aceptables
- 0-30 puntos: pobres.

2.5.2. Resultados funcionales:

Hasta la fecha, los resultados mundiales han demostrado que el ATC de extremidad superior es técnicamente posible, y además con unos buenos y esperanzadores resultados funcionales, que han superado las expectativas iniciales. La mayoría de pacientes ha recuperado la sensibilidad al menos hasta un grado de sensibilidad protectora, así como una función motora lo suficientemente importante como para permitirle realizar sus actividades de la vida diaria. Los resultados muestran además que los pacientes en general están satisfechos con el trasplante, y que su calidad de vida ha experimentado una mejoría.

2.5.3. Complicaciones no relacionadas con la inmunosupresión y morbilidad:

2.5.3.1. Supervivencia de pacientes y alotrasplantes:

Según la revisión actualizada más reciente de febrero de 2015 (82), un total de 72 pacientes habían sido intervenidos de este procedimiento uni o bilateralmente hasta esa fecha, con un total de 107 extremidades trasplantadas.

En cuanto a supervivencia de los pacientes, si se tienen en cuenta exclusivamente aquellos pacientes que han recibido ATCs de extremidad superior aislados, todos los pacientes han sobrevivido a la cirugía, salvo uno en México, que pereció tras el intento de un trasplante bilateral de manos. Esto supone una tasa de mortalidad menor del 1% y una tasa de supervivencia del 99% para ATCs de extremidad superior aislados, ya sean uni o bilaterales. Los números cambian sustancialmente cuando se consideran los trasplantes combinados, es decir, ATC de extremidad superior mas otro ATC, ya sea de cara o de extremidad inferior. Se han realizado hasta la fecha cuatro ATCs de este tipo, tres simultáneos de cara y extremidades superiores y uno de cuatro extremidades. La mortalidad en este grupo ha sido del 75%, y en el combinado de cara y manos que sobrevivió, hubo que explantar estas últimas. Aún teniendo en cuenta este grupo de características particulares, la supervivencia global alcanza el 94,55%.

En cuanto a supervivencia de las extremidades, del total de 72 pacientes y 107 extremidades, 18 pacientes perdieron sus extremidades, con un total de 24 extremidades perdidas (tasa de pérdidas 22,4%), ya fuese por rechazo o por muerte del paciente (4 pacientes, 8 extremidades). Los datos anteriores arrojan una tasa total de supervivencia a largo plazo de los trasplantes del 77,6%. Sin embargo, merece la pena analizar con más detenimiento las pérdidas: 8 extremidades perdidas pertenecen al grupo de trasplantes combinados, con un rotundo 0% de éxito; y otras 7 a la "serie china" (83), serie de pacientes trasplantados en China sin acceso a medicación inmunosupresora por motivos económicos y de aislamiento geográfico en zonas rurales remotas, que desembocó en rechazo crónico. Estas 13 extremidades suponen el 62,5% de todas las extremidades perdidas. Si no tuviéramos en cuenta estas dos cohortes particulares que pueden sesgar los resultados globales, estaríamos hablando de 92 extremidades trasplantadas, de las cuales se han perdido 9, lo que supone una tasa de supervivencia del 90,21%.

2.5.3.2. Rechazos agudo y crónico:

El rechazo ocurre cuando el sistema inmune del donante ataca e intenta destruir el tejido trasplantado al que reconoce como extraño, y se puede clasificar en agudo y crónico. El ATC está compuesto de diferentes tejidos con distinto origen embrionario. La antigenicidad de cada tejido es diferente, siendo el más antigénico la piel, que además es la principal diana que dispara el rechazo agudo (84), seguido de músculo, hueso, cartílago y nervios.

La piel es un órgano de barrera física e inmunológica con un potente sistema inmune local que contribuye a su antigenicidad. Las células de Langerhans son células dendríticas inmaduras que son las principales células presentadoras de antígenos (APCs), y que son extremadamente eficientes a la hora de desencadenar la respuesta inmune innata, activando a linfocitos T que atacarán al trasplante (85). La piel como

tejido tiene además un conjunto menor de antígenos específicos que también puede contribuir a su elevada antigenicidad (86).

En la piel se expresan los primeros signos del rechazo, y se asocia con la máxima infiltración celular una vez que el rechazo está establecido (87). En la mayoría de ATCs se ha podido tratar el rechazo a la piel con mayores dosis de inmunosupresores convencionales y prolongar su supervivencia. Sin embargo, esta inmunosupresión es incapaz al menos por el momento de prevenir el rechazo crónico a largo plazo, de manera que la piel de todos ellos experimenta grados variables de deterioro.

Al contrario que con órganos sólidos, la gran visibilidad de la piel la hace muy accesible, permitiendo la inspección visual para monitorización clínica, un fácil acceso para la toma de biopsias, y el tratamiento tópico del rechazo, reduciendo en parte los inmunosupresores sistémicos.

Rechazo agudo

Casi todos los pacientes que reciben un ATC de extremidad superior experimentan rechazo agudo. Tomando como referencia el escarapate que supone la piel, el 85% de pacientes ha experimentado al menos un episodio durante el primer año, mientras que el 56% experimentó múltiples episodios (11). El rechazo agudo en el ATC de manos es una respuesta fundamentalmente linfocitaria, normalmente reversible con ascenso de las dosis de inmunosupresores y/o bolos de corticoides o anticuerpos, aunque puede ir acompañada de una reacción aguda humoral mediada por anticuerpos. Otros tejidos diferentes de la piel parecen afectarse en menor proporción.

Clínicamente a nivel cutáneo, lo más frecuente es que el rechazo agudo se presente como una erupción eritematosa o maculopapular localizada o difusa a nivel del ATC. Otros signos que pueden aparecer son edema, vesículas, descamación, ulceración o necrosis. No obstante, hace relativamente poco se ha descrito un cuadro atípico de rechazo caracterizado por la afectación palmar y ungueal en pacientes jóvenes con traumatismos de repetición en las manos anteriores a la pérdida de las mismas. Se caracterizó por la aparición de un rash descamativo asociado a pápulas eritematosas y engrosamiento palmar o liquenificación, con distrofia, pitting, deformidad o pérdida ungueal (88).

La toma de biopsia para análisis anatomopatológico es la técnica de referencia para el diagnóstico y confirmación del rechazo agudo, al igual que en TOS. Prácticamente la única herramienta disponible para monitorizar el rechazo ha sido la toma aleatoria de biopsias-punch, lo que aporta información sobre la piel y los anejos, pero da mucha menor información de los tejidos profundos como el músculo o los nervios. Por fortuna existen algunos estudios que aportan luz sobre la afectación de los tejidos profundos, informando de que pueden afectarse en menor medida que la piel, con o sin evidencia de infiltrados celulares cutáneos, como la RNM (24,57).

El rechazo agudo en el ATC está asociado a cambios anatomopatológicos característicos, pero que no son ninguno de ellos patognomónicos ni en apariencia ni en composición celular, patrones que pueden encontrarse en otras patologías inflamatorias, infecciosas y raramente neoplásicas. No obstante, la sospecha clínica por las lesiones en superficie en el contexto en un paciente con ATC de manos, deben guiar al diagnóstico.

La clasificación de Banff (Tabla 12) es la herramienta internacionalmente aceptada y estandarizada para valorar el grado de rechazo agudo en todo tipo de ATCs (89). La

característica típica del rechazo agudo del ATC es un infiltrado linfohistiocitario y eosinofílico variable, que aparece en primer lugar rodeando las pequeñas vénulas y capilares en la dermis reticular superficial y áreas perianexiales, aunque en ocasiones puede ser un infiltrado principalmente eosinofílico (aunque no es criterio de la clasificación Banff). Con la progresión del rechazo agudo, el infiltrado se expande y ocupa la interfaz dermoepidérmica y áreas perianexiales. Un infiltrado intraepidérmico es ya propio de rechazos moderados. Sin tratamiento ni reversión, progresa a pérdida con apoptosis y necrosis aislada de queratinocitos y anejos, con disyunción localizada dermoepidérmica. Si sigue progresando, esta necrosis se extiende a amplias áreas de la epidermis y los anejos, fase ya generalmente irreversible que deriva en daño permanente del ATC.

GRADO	HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS A NIVEL CUTÁNEO
0	Escasos o nulos infiltrados inflamatorios.
I	Leve. Infiltración perivascular leve, sin afectar a la epidermis.
II	Moderado. Infiltración perivascular moderada-severa con/sin afectación leve epidérmica o de los anejos (espongiosis y exocitosis limitada). No disqueratosis o apoptosis epidérmica.
III	Severa. Inflamación densa y afectación epidérmica con apoptosis epitelial, disqueratosis y/o queratinolisis.
IV	Rechazo agudo necrotizante. Necrosis franca de la epidermis y otras estructuras cutáneas.

Tabla 12: clasificación de Banff para el rechazo agudo cutáneo en ATC.

Los linfocitos T de los infiltrados son CD5+ (en vez de CD7+, lo que indica que son linfocitos maduros), mayoritariamente además CD4+, con menores cifras de CD8+. Los infiltrados perivascuales, paradójicamente, tienen unas cifras inversas. Menos de un 5% de los linfocitos del infiltrado son de estirpe B (24,90-91).

Según avanza el grado de rechazo agudo (grado II-III), un 10-50% de células pasan a ser células macrofágico-histiocitarias localizadas en la epidermis, acentuándose en el grado IV. Las biopsias del primer trasplante francés que tuvo que ser amputado revelaron que en los casos graves de rechazo agudo los infiltrados son más densos, apareciendo como una línea liquenoide subepidérmica, con menos afectación propiamente epidérmica.

Pese a todo lo anterior, puede que la piel no sea un fiel reflejo de la actividad inmunológica del ATC. Como con otros órganos, la afectación cutánea se puede dar de una manera más subclínica, sin grandes cambios en superficie, y en otros casos, la piel puede ser inmunológicamente quiescente, no siendo reflejo de lo que ocurre en los tejidos subyacentes (18,89). La sensibilidad y especificidad de los cambios clínicos en la piel para la monitorización del rechazo agudo aún no han sido descifradas. De igual modo, no hay consenso en el objetivo de tratar el rechazo agudo, no ha sido aclarado si la meta es que desaparezca el rash o los infiltrados, o ambos (92).

El tratamiento de los episodios de rechazo agudo suele realizarse con altas dosis de esteroides intravenosos y/o aumento de las dosis de esteroides orales, reservando fármacos como las inmunoglobulinas antitimocíticas, el basiliximab o el alemtuzumab

para los episodios resistentes a corticoides. Como terapia complementaria, la mayoría de equipos realiza terapia tópica con tacrólimus y/o corticosteroides (clobetasol) (11).

Inmunidad humoral, rechazo agudo mediado por anticuerpos

El rechazo mediado por anticuerpos (RMA) es otra posibilidad, ya sea solo o en combinación con el rechazo agudo celular. Estudios sobre TOS sugieren que el RMA contribuye además de una manera importante al rechazo crónico (93). En trasplante renal, en el 20-30% de casos de rechazo agudo se da un RMA simultáneamente, lo que tiene un peor pronóstico que de manera aislada, es refractario a la terapia inmunosupresora convencional y contribuye a la pérdida del alotrasplante.

El RMA se manifiesta como daño microvascular con potencial destrucción, lo que contribuye a la progresiva fibrosis característica del rechazo crónico y a la pérdida del órgano, aunque aún no se sabe en qué proporción contribuye el RMA al rechazo global ni a los resultados finales. Los criterios diagnósticos son depósito de C4d en la vasculatura demostrado por inmunohistoquímica, evidencia de lesión o disfunción del órgano y presencia de anticuerpos específicos contra el donante anti-HLA u otros (94). C4d es producto de degradación de C4, factor del complemento que se activa al unirse a anticuerpos unidos específicamente a antígenos concretos por la vía clásica (también puede activarse por la vía alterna no mediada por anticuerpos). Los anticuerpos anti-HLA también pueden contribuir al rechazo y la vasculopatía crónica. C4d se une al endotelio y componentes de la matriz de la membrana basal cerca de donde se activa C4. Por eso el depósito de C4d se considera el rastro de la respuesta de anticuerpos, y ha demostrado ser un marcador de RMA en los TOS (95-97).

Aunque C4d es un marcador específico de la respuesta humoral hacia el trasplante, un no despreciable número de biopsias que cumplen criterios de RMA no muestran depósitos de C4d. Estudios de los equipos de Innsbruck y Valencia revelaron depósitos de C4d, pero no se correlacionaban con el rechazo celular en piel (98-99). Por el contrario, el equipo de Lyon estudiando sus casos de ATC no los encontraron (100).

Todos estos estudios, tanto en TOS como en ATC, demuestran la existencia de RMA C4d negativo, aunque queda por esclarecer su papel en el desarrollo de lesiones irreversibles e incluso la pérdida del ATC si no se trata.

Rechazo crónico

Supone la pérdida a largo plazo del alotrasplante debido al daño provocado por una respuesta inmunológica persistente frente a él. Al contrario que con el rechazo agudo, pocos datos se tienen aún sobre rechazo crónico en el ATC, sin saber el riesgo de desarrollarlo, su magnitud y sus manifestaciones. En TOS se ha demostrado que el rechazo agudo, y en última medida el rechazo crónico, afectan a la función del alotrasplante, con el rechazo crónico siendo la principal causa de pérdida tardía de los TOS. Sin embargo, esta relación entre función temprana y supervivencia a largo plazo no está clara en los ATCs de manos, ya que la recuperación de la función en estos últimos depende en gran medida de otros factores como el nivel de amputación o la rehabilitación. Además, estos ATCs suelen realizarse en individuos sanos sin enfermedad vascular, a lo que hay que añadir que el antebrazo y la mano poseen lechos vasculares relativamente resistentes a la aterosclerosis. En los ATCs de extremidad superior es raro que no se recupere la función por rechazo, aunque aún no

está claro el papel de los episodios de rechazo agudo en la función a largo plazo y el riesgo de desarrollo de rechazo crónico (92).

El rechazo crónico puede empezar desde semanas a meses tras el trasplante, sobre todo si se dan varios episodios de rechazo agudo intenso. En riñón, episodios de rechazo agudo intensos que se presentan de una manera tardía y con componente humoral son predictivos de rechazo crónico, cosa que no ocurre con el hígado, por lo que puede no ser totalmente extrapolable a ATCs (101-102).

El rechazo crónico en TOS es multifactorial, y están implicados factores inmunológicos y no inmunológicos (103), siendo los primeros mucho más determinantes (Tabla 13). Los más importantes son el número y severidad de episodios de rechazo agudo, así como una presentación tardía de los mismos. Hay que destacar también todos aquellos que afecten negativamente a la vasculatura, tanto en el donante (edad avanzada, aterosclerosis) como en el receptor (diabetes, hipertensión, dislipemia, obesidad). Los órganos obtenidos de donante cadáver y los que han sufrido isquemia fría prolongada sufren daño vascular por una cascada de citoquinas y posterior activación de linfocitos T.

FACTORES INMUNOLÓGICOS	FACTORES NO INMUNOLÓGICOS
Rechazo agudo temprano/tardío.	Donantes de edad avanzada.
Rechazo agudo severo, repetitivo, humoral.	Sexo y raza discordante donante-receptor.
Gran disparidad HLA.	Aterosclerosis en el donante.
Anticuerpos reactivos en el receptor.	Donante cadáver.
Donante CMV+, receptor CMV-.	Isquemia fría prolongada.
Rechazo agudo resistente a esteroides.	HTA, DM, obesidad, hipercolesterolemia.
Anticuerpos frente al donante + C4d.	Donante inestable.
	No cumplimiento terapéutico.

Tabla 13: factores inmunológicos y no inmunológicos implicados en el rechazo crónico de trasplante de órgano sólido. *CMV*: citomegalovirus; *HTA*: hipertensión arterial; *DM*: diabetes mellitus.

2.5.3.3. Otras complicaciones no relacionadas con la inmunosupresión:

Dentro de las complicaciones se debe diferenciar entre las complicaciones de ámbito médico y las de ámbito quirúrgico (11).

- Las complicaciones que aparecieron durante la cirugía o que requirieron una posterior cirugía para su resolución, en general son las mismas que se pueden encontrar en microcirugía de reimplantes. Entre ellas, se produjeron trombosis arteriales y venosas, necrosis cutáneas, hematomas y fístulas arteriovenosas. También entran en este grupo las pérdidas agudas de extremidades trasplantadas y la mortalidad de los pacientes, que ya se han discutido previamente.
- Entre las médicas, sólo destaca un caso de enfermedad del suero por las inmunoglobulinas antitimocitos. El resto de las complicaciones se pueden achacar a la medicación inmunosupresora, y son fundamentalmente de

carácter metabólico (hiperglucemia/diabetes, ascensos de creatinina, hipertensión, síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo), infeccioso o tumoral, así como una necrosis aséptica de cadera bilateral por corticoides.

2.5.4. Costes:

Es difícil saber con exactitud a cuánto asciende el coste total de un ATC de extremidad superior. Dado el relativo pequeño número de casos realizados hasta la fecha, conocer el impacto económico y financiero del procedimiento se antoja difícil. Asimismo, existen pocos datos objetivos para poder calcular la repercusión económica sobre un sistema sanitario.

Hasta ahora no se ha hecho ningún estudio que lo calcule globalmente, aunque si se han realizado estudios que han aportado datos sobre varios aspectos financieros. En la suma habría que incluir varios elementos: la organización de un equipo y un protocolo hospitalario, las pruebas y procedimientos de preparación del receptor, la cirugía en sí y todos los gastos derivados del ingreso hospitalario, el tratamiento de complicaciones médico-quirúrgicas si apareciesen, la rehabilitación, las revisiones, las pruebas al alta y durante el seguimiento (pruebas sanguíneas, nivel de inmunosupresión, biopsias para valorar rechazo, etc.) y la medicación inmunosupresora de por vida.

También hay que tener en cuenta que los sistemas de salud varían según el país, con lo que los costes entre los propios sistemas de salud, compañías aseguradoras y pacientes se reparten de manera diferente. En Estados Unidos, según la póliza de seguros el ATC de extremidad superior estará cubierto o no; por ejemplo, las pólizas a terceros no lo incluyen, pero fundamentalmente esto dependerá de una negociación a tres entre paciente, aseguradora y centro hospitalario (26). En España por el contrario, el Sistema de Seguridad Social corre con todos los gastos, mientras que el paciente sólo paga la inmunosupresión de por vida subvencionada además por el propio Sistema. Por contra, el sistema de atención sanitaria suizo recientemente ha excluido el ATC de extremidad superior como modalidad de tratamiento de su cartera, por estimar unos costes al menos cuatro veces superiores a las prótesis (1).

2.6. Inmunosupresión:

Hasta hace no mucho tiempo, la posibilidad de un trasplante de piel o de tejido compuesto parecía imposible (104), pero la comunidad científica ya acumula seis décadas de experiencia desde el primer TOS, un riñón, por Murray (12). Con el primer ATC de extremidad superior por Gilbert en 1964 (13) dio comienzo la era de los ATCs. Desgraciadamente, por aquel entonces la existencia de fármacos inmunosupresores era muy limitada, y sólo se disponía de azatriopina e hidrocortisona.

Tras varias décadas de avances en los campos de la inmunología y los fármacos inmunosupresores, el primer ATC de extremidad superior de la era moderna en Lyon (5) sentó las bases para un progreso espectacular en la siguiente década, hasta tal punto que hoy en día el debate que existe es si esta técnica debería dejar de considerarse experimental para de una vez por todas pasar a considerarse como el *gold standard*.

Durante la evolución de la especie humana, nuestro sistema inmune se ha ido desarrollando y perfeccionando para identificar y eliminar antígenos extraños, lo que incluye a los antígenos contenidos en un alotrasplante. Es por ello que los fármacos inmunosupresores deben ser administrados al receptor desde justo antes de la recepción del trasplante, y después de por vida a modo de terapia de mantenimiento indefinida para evitar el rechazo (105). El objetivo es conseguir el balance más favorable para que con la menor dosis posible de fármacos se evite el rechazo, y al mismo tiempo se minimicen las posibilidades de efectos secundarios no deseados.

2.6.1. Inmunidad específica del trasplante y patogénesis del rechazo:

Existen dos tipos de respuesta inmune en el organismo, la innata y la adaptativa. La innata está presente desde el nacimiento y provoca respuestas inmediatas e inespecíficas frente a antígenos extraños al organismo. Está mediada por células como los macrófagos, los neutrófilos y las células NK (natural killer). Estas células van al lugar de la agresión y fagocitan o eliminan los microbios exógenos como las bacterias o los virus, de una forma rápida, sin generar amplificación de la respuesta ni memoria, y sin precisar una señal de activación previa. Hay una segunda función de algunas células de la inmunidad innata como los macrófagos y las células dendríticas, que son las células APC. Estas APCs fagocitan los antígenos extraños, los procesan y fragmentan en su interior, y los exponen en su membrana unidos a unas moléculas llamadas complejos mayores de histocompatibilidad (CMH). Estos CMH son específicos de las células de cada organismo.

Más tarde estas células APC con los antígenos extraños desplegados en sus membranas unidos a los CMH, migran hacia los órganos linfoides como el bazo o los ganglios linfáticos para presentárselos a los linfocitos, los verdaderos protagonistas de la inmunidad adaptativa. Los linfocitos T sólo son capaces de reconocer antígenos extraños cuando les son presentados por las células APC unidos a CMH del propio organismo, lo que se conoce como autorestricción (105), tras lo que se activan.

La inmunidad adaptativa es completamente diferente. Es un proceso totalmente específico, tiene memoria, y genera respuestas rápidas y que se amplifican contra el antígeno responsable tras una segunda o sucesivas exposiciones. Los actores de esta respuesta adaptativa son los linfocitos B (derivan fundamentalmente de la médula ósea) y T (derivan fundamentalmente del timo). Si previamente se exponía que la activación de los linfocitos T dependía de la presentación de antígenos por las células APC, la activación de los linfocitos B depende de su interacción con linfocitos T activados, lo que desembocará en la producción y liberación de anticuerpos específicos contra el antígeno responsable por parte de los linfocitos B, que además proliferarán exponencialmente y se transformarán en células plasmáticas secretoras (105).

Dentro de los linfocitos T hay dos grupos principales, los CD4 helper y los CD8 citotóxicos. Los CD4 helper ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos y a los fagocitos a destruir microorganismos. Los CD8 citotóxicos lisan células colonizadas por microorganismos intracelulares. Los linfocitos T se activan una vez que el receptor de la célula T (TCR) de su membrana se une a los antígenos procesados y presentados por las células APC unidos a los CMH de su membrana.

Las proteínas CMH son específicas de cada individuo, están presentes en las membranas de sus células y le dan su identidad inmunológica. En los humanos, el CMH

recibe el nombre de antígeno humano leucocitario, o sistema HLA. El sistema HLA es el elemento fundamental y más importante que determina la aceptación o rechazo de un trasplante, de manera que la coincidencia motiva la aceptación, y la disparidad el rechazo. Estos genes CMH son muy polimórficos, de manera que la coincidencia total entre dos individuos diferentes es muy inusual.

Hay dos tipos de moléculas CMH, las de Clase I que se expresan en todas las células nucleadas de un organismo, y las de Clase II, que se expresan fundamentalmente en la membrana de las células APC. Los linfocitos CD4 reconocen antígenos unidos a moléculas CMH de Clase II, mientras que los CD8 lo hacen unidos a moléculas CMH de Clase I.

Hay ocasiones en las que un individuo previamente a un trasplante de un órgano ha estado expuesto transitoriamente a antígenos HLA diferentes a los suyos (por ejemplo, tras una transfusión sanguínea o un embarazo, entre otras posibilidades), dando lugar a anticuerpos preformados contra esos antígenos HLA, que pueden dar lugar a un rechazo hiperagudo si alguno de ellos coincide con los del órgano trasplantado. Es por esta razón que antes de un trasplante siempre se hacen pruebas cruzadas para descartar esta posibilidad.

Una vez que ya se ha realizado el trasplante, las células APC y T del receptor empiezan a reconocer proteínas extrañas a su organismo, aloantígenos, de dos maneras diferentes. Por la vía directa, los antígenos HLA del donante unidos a las células APC del donante, son reconocidos por los linfocitos del receptor. Esta vía directa es exclusiva de los trasplantes. Por la vía indirecta, los aloantígenos HLA del trasplante son ingeridos y procesados por las células APC del receptor, y presentados unidos a sus propios CMH en su membrana a los linfocitos.

La unión del TCR al complejo aloantígeno-CMH se denomina la primera señal, pero es insuficiente por sí misma para iniciar la respuesta inmune. Al mismo tiempo se necesita una coestimulación o segunda señal, la unión de moléculas accesorias de membrana, como la molécula B7 de la membrana de la célula APC a la molécula CD28 del linfocito T. Cuando estas dos señales se dan de manera simultánea, iniciarán la activación del linfocito mediante una cascada de señalización intracelular, las fosfatasa, que activarán el factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT). La activación de NFAT propiciará la transcripción de genes para la producción de las citoquinas que desencadenarán la respuesta inmune. Las interleuquinas (ILs) IL-2, IL-4 o IL-5 desencadenarán la proliferación de colonias de linfocitos T específicos contra el aloantígeno que inició la respuesta, y se diferenciarán a células T efectoras con capacidad de destruir aloantígenos (106). La unión de la IL-2 a los receptores de membrana de los linfocitos T activados inicia la transcripción del gen mamario de la rapamicina (mTOR), que induce una mayor proliferación de linfocitos T y una mayor producción y secreción de citoquinas, amplificando la respuesta, lo que se conoce como la tercera señal.

De una manera análoga, una vez realizado el trasplante, las células APC y linfocitos T del órgano trasplantado reconocen a las células del receptor como extrañas, e inician una respuesta inmune, que es la base patogénica de la enfermedad de injerto contra huésped cuando se produce de manera exagerada.

El conocimiento de esta secuencia de activación abre las puertas a nuevas estrategias de inmunosupresión. Si la segunda señal, la coestimulación, se pudiera bloquear (bloquear moléculas B7 o CD28) mientras la primera señal está activa, la activación de

los linfocitos no se produciría. Esta teoría ha llevado al desarrollo de nuevos inmunosupresores para la inducción de anergia mediante el bloqueo de las moléculas de la coestimulación, como el belatacept, aunque su utilidad aún está siendo investigada (107-109).

2.6.2. Agentes inmunosupresores, terapias habituales y nuevas estrategias:

2.6.2.1. Agentes inmunosupresores:

Los diferentes fármacos inmunosupresores utilizados en la clínica hoy en día pueden clasificarse en seis grupos:

- Agentes de inducción, como la timoglobulina: son fármacos linfo-deplectivos que actúan a nivel de la primera señal, destruyendo linfocitos y evitando su activación.
- Corticoides, tanto intravenosos como la hidrocortisona, como orales como la prednisona, como tópicos como el clobetasol.
- Inhibidores de la calcineurina (CNIs), como la ciclosporina o el tacrólimus: actúan a nivel de la primera señal, inhibiendo la producción de citoquinas e impidiendo la activación y transcripción de mTOR.
- Antimetabolitos, como el micofenolato mofetilo (MMF) o la azatriopina: actúan a partir de la tercera señal, inhibiendo la proliferación de los linfocitos T.
- Inhibidores de mTOR, como el sirólimus y el everolimus: también actúan a partir de la tercera señal, inhibiendo la proliferación de los linfocitos T.
- Bloqueadores de las moléculas de coestimulación: nuevo grupo de fármacos que están siendo evaluados para su uso, el más prometedor el belatacept. Este fármaco se une a CD80 y CD86, lo que impide la unión del receptor para la coestimulación durante la segunda señal.

2.6.2.2. Terapias y protocolos inmunosupresores habituales:

La pauta inmunosupresora ideal, aquella que permita evitar el rechazo de una manera eficaz y que carezca de efectos secundarios para el receptor, aún no ha sido descubierta. El desarrollo de una pauta segura y efectiva aún es un reto pendiente.

La terapia inmunosupresora utilizada en los trasplantes se suele dividir en una primera fase de inducción para evitar el rechazo agudo, y una segunda fase de mantenimiento para evitar el rechazo crónico. La mayoría de estos fármacos inmunosupresores han sido adaptados al ATC de manos desde el TOS, fundamentalmente el renal, aunque a dosis más elevadas, similares a las del trasplante de páncreas (110).

Para evitar el rechazo agudo temprano, la inducción suele realizarse con agentes biológicos o anticuerpos monoclonales que se administran en el momento del trasplante con el objetivo de deplecionar el organismo receptor de linfocitos T y B a gran escala y de una manera rápida, o de impedir la presentación aloantigénica a los linfocitos del receptor. La mayoría de TOS reciben terapia inductora, con la excepción

del hígado, en donde sólo es necesaria en un 20% (111). En el caso de los ATCs de extremidad superior, también la gran mayoría ha recibido terapia de inducción (11).

En cuanto a los agentes de inducción, antiguamente se utilizaban los anticuerpos monoclonales OK-T3 de origen equino, pero han sido desplazados por los anticuerpos monoclonales antitimocitos, como la timoglobulina obtenida de conejos, mucho mejor tolerada, y anticuerpos monoclonales frente a la IL-2, como el basiliximab o el daclizumab (105). En concreto, la timoglobulina ha sido el agente más empleado (50% de trasplantes de manos), seguido del basiliximab (25%). Recientemente, algunos centros han iniciado ensayos de inducción con alemtuzumab, que depleciona las poblaciones de linfocitos T, B y NK. El alemtuzumab (14% de pacientes trasplantados) ha sido utilizado en los protocolos de minimización de esteroides del grupo Louisville y Valencia (24), y junto con esteroides en el grupo de Innsbruck (112).

En los casos en los que no se ha administrado fármacos inductores, sí se han administrado tacrólimus y esteroides (clobetasol) de forma tópica en las piezas trasplantadas como parte del protocolo de inmunosupresión (113), aunque lo habitual es utilizar agentes tópicos para tratar los episodios de rechazo agudo (114-115).

La terapia de mantenimiento se puede realizar con agentes inmunosupresores por vía oral que incluyen la prednisona, los CNIs, el MMF y el sirólimus. Los CNIs, el tacrólimus y la ciclosporina A, son los fármacos de mantenimiento más potentes que pueden ser utilizados hoy en día, y actúan bloqueando la propagación de la primera señal de la respuesta inmune.

El tacrólimus es el fármaco más importante y sobre el que ha recaído el mayor peso de la terapia de mantenimiento del ATC de extremidad superior, a unos niveles terapéuticos superiores (10-15ng/ml) a los del trasplante renal, sobre todo en los primeros meses tras el ATC, y forma parte de la triple terapia habitual, mientras que el uso de ciclosporina A ha disminuido en gran medida. No obstante, no está libre de efectos secundarios a largo plazo, como la nefrotoxicidad, la diabetes, la hipertensión, la propensión a infecciones y el desarrollo de trastornos linfoproliferativos. Paradójicamente posee un efecto secundario favorable que es la aceleración de la regeneración nerviosa, que puede ser beneficioso en el ATC de manos (105).

El segundo agente de mantenimiento más utilizado es el MMF, antimetabolito que inhibe la síntesis de nucleótidos de guanosa, y que también suele formar parte de la triple terapia habitual junto con el anterior y los corticoides. Estos nucleótidos son fundamentales para la proliferación linfocitaria, por lo que se comporta como citostático e inhibe la amplificación de la respuesta inmune. Sus principales efectos secundarios son los gastrointestinales y la aplasia medular (105).

El sirólimus es un inhibidor de mTOR en la tercera señal, y por tanto bloquea la proliferación linfocitaria. Actualmente se está utilizando como fármaco antirechazo protector renal para bajar la dosis o incluso suprimir el uso de tacrólimus, minimizando la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad y el mal control glucémico (24,116). Sus principales efectos secundarios son un empeoramiento en la cicatrización de heridas, anemia y elevación de las cifras de lípidos plasmáticos (105).

La timoglobulina y el alemtuzumab son los fármacos inmunosupresores más utilizados en las pautas libres de corticoides, y suelen administrarse en el periodo perioperatorio como agentes inductores deplectivos linfocitarios, para pasar a una inmunosupresión de mantenimiento posterior en biterapia con tacrólimus y MMF.

2.6.2.3. Nuevas estrategias en inmunosupresión:

Varias veces se ha mencionado ya que el principal factor limitante para estandarizar el ATC de extremidad superior como técnica reconstructiva de referencia para amputados es el uso de por vida de medicación inmunosupresora, por los potenciales efectos secundarios. Los esfuerzos de la comunidad científica van encaminados en diferentes direcciones para limitar al máximo dichos efectos secundarios. Se centran en disminuir las dosis de inmunosupresores al máximo posible para evitar el rechazo, en desarrollar nuevos fármacos con un perfil de menor toxicidad y peligrosidad, e incluso en desarrollar estrategias inmunológicas e inmunomoduladoras que induzcan a la tolerancia del injerto mediante quimerismo sin necesidad de inmunosupresores.

La obtención de tolerancia siempre ha sido considerada como el objetivo final en el campo de los alotrasplantes, y se define como la no respuesta inmunológica permanente por parte del sistema inmunológico de un receptor, a un órgano trasplantado sin necesidad de fármacos inmunosupresores (117). Inducir tolerancia sería la solución ideal. Por quimerismo se entiende el establecimiento de la hematopoyesis del donante en el receptor, con la convivencia de dos poblaciones celulares genéticamente diferentes en un mismo organismo sin que se ataquen inmunológicamente. Se necesitaría la existencia de al menos un 1% de células precursoras inmunes del donante en el organismo receptor para inducir tolerancia (118). El quimerismo puede ser facilitado en el ATC de extremidad superior mediante la administración de médula ósea al receptor, o a través de la producción de células precursoras inmunes por la médula del hueso vascularizado trasplantado (119-120).

2.6.3. Complicaciones y efectos secundarios derivados de la inmunosupresión:

Los riesgos asociados a la toma de medicación inmunosupresora a largo plazo son el principal escollo para la estandarización del ATC de extremidad superior, así como la mayor preocupación en este colectivo de pacientes, una vez que se ha visto que el trasplante es técnicamente posible y exitoso desde un punto de vista funcional.

El candidato tipo a ATC de extremidad superior suele ser una persona con un antecedente traumático en el que perdió una o las dos extremidades superiores, pero que por lo demás suele gozar de buena salud, no suelen tener comorbilidades previas al trasplante, y ha pasado un riguroso proceso de *screening* para descartar patología subyacente que pudiera poner en riesgo su vida o el éxito del trasplante. Este tipo de pacientes contrasta con el paciente tipo que recibe un TOS, como por ejemplo un riñón, un hígado o un corazón. Este tipo de pacientes, por el contrario, suelen arrastrar comorbilidades antes del trasplante de tipo cardiovascular, renal o metabólico, lo que condiciona que su estado de salud no se pueda comparar al receptor de un ATC de extremidad superior.

Esta diferencia de fenotipo permite que los receptores de ATC reciban dosis más elevadas de inmunosupresores que aquellos receptores de órgano sólido, por otra parte necesario por la elevada antigenicidad del tejido compuesto, y sobre todo, de la médula ósea y la piel.

Entre los potenciales efectos adversos de los principales fármacos inmunosupresores empleados habitualmente en el ATC de extremidad superior, se exponen a continuación los más frecuentes según la Agencia Española del Medicamento (121):

- Alemtuzumab: leucopenia, infecciones, cefalea, trastornos gastrointestinales, trastornos endocrinos tiroideos, urticaria, astenia, mialgias.
- Timoglobulina: leucopenia, trombocitopenia, fiebre, infecciones, ascenso de transaminasas, enfermedad del suero, neoplasias, mialgias, hipotensión, prurito, rash cutáneo, disnea.
- Corticoides: linfopenia, eosinopenia, infecciones, hipertensión, hiperglucemia/diabetes, síndrome de Cushing, atrofia muscular, osteoporosis, glaucoma, cataratas, úlceras gastroduodenales, depresión, acné, estrías, mala cicatrización de heridas.
- Tacrólimus: anemia, leucopenia, trombocitopenia, infecciones, trastornos linfoproliferativos, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hiperglucemia/diabetes, hipertensión, isquemia cardiaca, cefalea, insomnio.
- Sirólimus: anemia, leucopenia, trombocitopenia, infecciones, dislipemia, hiperglucemia/diabetes, hipertensión, trastornos gastrointestinales, mala cicatrización de heridas.
- MMF: anemia, leucopenia, trombocitopenia, aplasia medular, trastornos gastrointestinales.

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en pacientes trasplantados de órgano sólido. De hecho, cualquier agente inmunosupresor está considerado como factor de riesgo cardiovascular por el *US Renal Data System* (122). Efectos cardiovasculares indeseables de la medicación, como la hipertensión y la diabetes, están normalmente ya presentes antes del trasplante en los receptores de órgano sólido, no así en los receptores de ATC, que suelen estar sanos.

La hipertensión y la diabetes suelen verse tras un TOS. La aparición *de novo* de diabetes se da en un 5-20% de receptores de órgano sólido durante el primer año tras el trasplante (123). El tacrólimus y el sirólimus pueden estar detrás de este fenómeno, ya que se ha comprobado que son diabetógenos (124-125).

En la revisión de 2010 del *International Registry on Hand and Composite Tissue Allotransplantation*, 9 de 33 pacientes desarrollaron hiperglucemia tras el trasplante de extremidad superior, y 5 de 33 hipertensión (11).

Otra de las causas que pueden llevar a la mortalidad del trasplantado es el deterioro de la función renal. Se sabe que los CNIs son nefrotóxicos, con el tacrólimus a la cabeza formando parte de la mayoría de protocolos inmunosupresores. Tras un TOS diferente de riñón, un estudio con un seguimiento de 36 meses reveló que la incidencia de insuficiencia renal crónica achacada a estos fármacos asciende al 16,5% de receptores (126). En el caso de los ATCs de extremidad superior, se han detectado niveles de creatinina elevados en algunos pacientes, pero sin mayor trascendencia. Sólo un paciente ha desarrollado insuficiencia renal crónica terminal con necesidad de hemodiálisis, pero ningún paciente ha recibido un trasplante renal por el momento (11).

Las infecciones son la complicación más común derivada de los inmunosupresores, y serán analizadas en profundidad en el siguiente capítulo. A modo de introducción,

cerca de dos tercios de los receptores han sufrido infecciones, siendo la infección por CMV la que ha causado los problemas más graves, hasta tal punto que algunos centros han evitado donantes CMV positivos en receptores seronegativos para el citado virus (127).

2.6.4. Infecciones por oportunistas y profilaxis:

Por su anatomía única de tejido compuesto, el ATC está expuesto a una serie de agentes infecciosos, similares a los de los TOS, pero con algunas particularidades (128). Sin embargo, dado que el ATC es un campo relativamente nuevo, mucha y muy útil información puede obtenerse de la mayor experiencia con los órganos sólidos. Las infecciones tempranas suponen una de las principales causas de mortalidad del paciente receptor, debido a la inmunosupresión necesaria para evitar la pérdida por rechazo del órgano trasplantado.

Las infecciones en el receptor de órgano sólido pueden clasificarse según tres etapas temporales (Tabla 14): durante el primer mes postrasplante, entre el segundo y sexto mes, y más allá del sexto mes (129-130).

PERIODO POSTRASPLANTE	COMPLICACIONES INFECCIOSAS
Primer mes.	<i>Aspergillus</i> . <i>Candida</i> . Neumonía por aspiración. Infecciones por catéter. Colitis por <i>Clostridium difficile</i> . Virus del herpes simple. Infección de herida quirúrgica. Infección urinaria.
Segundo a sexto mes.	<i>Aspergillus</i> . <i>Adenovirus</i> . <i>Citomegalovirus</i> . <i>Cryptococcus neoformans</i> . Virus de Epstein-Barr. Virus del herpes simple. Virus varicela-zóster. <i>Pneumocystis carinii</i> .
A partir del sexto mes.	<i>Aspergillus</i> . Neumonía adquirida en la comunidad. <i>Citomegalovirus</i> . Virus de Epstein-Barr. Virus del herpes simple (incluida encefalitis). Poliomavirus JC.

Tabla 14: patrón temporal infeccioso en el paciente trasplantado de órgano sólido.

Durante el primer mes postrasplante las infecciones que ocurren son similares a las que ocurren en cualquier otra cirugía de otra región corporal, incluyendo infecciones superficiales y profundas de heridas quirúrgicas, infecciones urinarias e infecciones relacionadas con catéteres vasculares (129). Entre los organismos implicados pueden

encontrarse patógenos hospitalarios resistentes a antibióticos como los *Staphylococcus aureus* meticilín-resistentes, *Enterococcus* vancomicín-resistentes, y Gram negativos como especies de *Klebsiella* o *Pseudomonas*. Rara vez estas infecciones provendrán de un donante colonizado, aunque esto aumentaría considerablemente las posibilidades de infección del receptor (35).

La segunda etapa abarca del segundo a sexto mes postrasplante, y es la de los patógenos oportunistas, fundamentalmente víricos, que se aprovechan del estado de inmunosupresión provocado por la medicación. Estas infecciones pueden tener diferente origen, desde el ambiente, pasando por reactivaciones de patógenos latentes en el huésped, hasta infecciones transmitidas desde el donante (130). Infecciones habituales de esta etapa son las provocadas por el CMV, la candidiasis oral, y la reactivación del virus del herpes simple, sobremanera en ausencia de profilaxis antivírica. Otras infecciones menos frecuentes que pueden aparecer en esta etapa son las provocadas por el virus de Epstein-Barr, parvovirus, poliomavirus, virus de la hepatitis B y C. La colonización e infección por hongos también son características de esta ventana temporal (131).

La tercera y final etapa es la que se da una vez transcurridos seis meses desde el trasplante (132-133). Desde este momento, el paciente trasplantado puede ser clasificado en tres grupos diferentes:

- El primer grupo es aquel compuesto por pacientes que han tenido buena evolución hasta este momento, sin episodios importantes de rechazo con la terapia inmunosupresora prescrita, y cuyas dosis se pueden ir disminuyendo paulatinamente. Por tanto, el riesgo infeccioso en estos pacientes desciende y se asemejará al de la población en general, aunque siempre será un poco superior y precisarán la vacunación antineumocócica y la de la gripe anualmente (134-135).
- El segundo grupo está formado por aquellos pacientes que tuvieron dificultades con episodios de rechazo y precisaron un ascenso de los niveles de inmunosupresores. Por ello, estos pacientes seguirán en un riesgo infeccioso similar al de los meses segundo a sexto.
- El tercer grupo está formado por aquellos pacientes que como en el primer grupo no tuvieron grandes problemas de rechazo con las dosis prescritas, pero que padecen infecciones crónicas por virus como el poliomavirus BK, el CMV, la hepatitis B o C, o el papilomavirus, que seguirán siendo problemáticas a largo plazo (130).

Existen factores únicos relativos a los ATC, como es su permanente exposición al medio ambiente, su exposición a traumatismos externos y la propensión a ser colonizadas por flora bacteriana patógena. Estas características predisponen a estos pacientes a infecciones que no son tan comunes en los TOS. Además, tanto el donante como el receptor, debido al intenso contacto con centros médicos, pueden ser colonizados por patógenos hospitalarios multiresistentes también antes del trasplante. Estos microorganismos serán relevantes ya después del trasplante, pudiendo causar infecciones de partes blandas, neumonías, osteomielitis, y otra serie de infecciones de difícil tratamiento (136).

Los ATCs contienen gran cantidad de piel expuesta, normalmente colonizada por flora bacteriana habitual inocua, aunque es posible que la donación venga colonizada por flora patógena como *Staphylococcus aureus*, Gram negativos, anaerobios u hongos (137). Tampoco se debe olvidar que los riesgos de infección nosocomial tanto para el donante como para el receptor, aumentan en estancias hospitalarias prolongadas y en unidades de cuidados intensivos (138).

En cuanto a la prevención de infecciones bacterianas, la mayoría de centros establece para los ATCs una profilaxis con trimetopim-sulfametoxazol durante un mínimo de tres meses, e incluso hasta de por vida (130). Esta profilaxis ofrece cobertura frente a un amplio espectro bacteriano: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, Gram negativos, e incluye además protección frente a la neumonía por *Pneumocystis carinii*, así como a otros microorganismos entre los que se incluyen *Toxoplasma gondii*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis* y *Nocardia*. Dosis bajas diarias de trimetopim-sulfametoxazol son bien toleradas, y esta profilaxis debería ser administrada a menos que el paciente sea alérgico a las sulfamidas o tuviera antecedentes de nefritis intersticial. Como alternativas, si fueran necesarias, algunas opciones incluyen la dapsona, la atovaquona o la pentamidina.

En los ATCs de cara no sólo hay exposición continua de piel, sino también de mucosa, por lo que la profilaxis también debe cubrir microorganismos que habitualmente se encuentran en dichas mucosas, como los *Streptococcus*, *Capnocytophaga*, *Candida* y anaerobios. En estos casos una buena opción para profilaxis es el ampicilín-sulbactam (137) para aquellos pacientes no alérgicos a penicilinas.

En cualquier caso, si a pesar de la profilaxis se desarrollan infecciones, serán tratadas específicamente con antibióticos dirigidos según cultivo y antibiograma.

Los virus son otra fuente habitual de infecciones en los pacientes trasplantados, y contribuyen de manera importante a la morbilidad de estos procedimientos. Normalmente exhiben patrones temporales de infección. Durante el primer mes postrasplante, los pacientes con infecciones latentes por virus herpes simple 1 y 2 están en riesgo de reactivación si no se realiza la profilaxis adecuada (131,139).

El periodo entre los dos y los seis meses postrasplante está marcado por una intensa inmunosupresión celular, periodo en el que las infecciones víricas pueden suponer un mayor riesgo para el paciente (140-141). La infección más frecuente y más seria que ocurre durante este periodo es la causada por el CMV (142-143). Otras infecciones víricas que pueden aparecer durante este periodo son la reactivación de un herpes-zóster (incluso a veces diseminado según el grado de inmunosupresión celular), adenovirus, virus respiratorio sincitial, influenza y parainfluenza. No suelen ser infecciones graves, pero en el caso de que lo fuesen, no serían tan propias de este periodo, sino de días después del trasplante (144).

Merece la pena analizar más a fondo el papel del CMV, la infección vírica más frecuente en los trasplantados, que puede suponer un problema serio, y que es la infección vírica más importante transmitida desde el donante. Es un virus inmunomodulador que además de la enfermedad primaria puede causar otros efectos inmunológicos indirectos (145-146). La prevalencia del CMV en la población en general varía desde un 50% a un 90% según la región geográfica, lo que quiere decir que la mayor parte de donantes y receptores han tenido cierto contacto con el CMV (147-148). Según la bibliografía, la infección por CMV se produce en algo más del 50% de pacientes trasplantados de órgano sólido durante los tres primeros meses si no se

realiza profilaxis, estando en una situación de mayor riesgo para enfermedad diseminada aquellos receptores que son seronegativos para el virus y que adquieren la infección desde órganos de donantes infectados, dada la ausencia de inmunidad previa y la intensa inmunosupresión farmacológica (147). Cabe destacar además, que se ha encontrado una asociación particularmente fuerte entre la infección por CMV y el ATC, más intensa que para órgano sólido, sin saber precisar la causa, y que representa una importante fuente de morbilidad, que se puede evitar en muchos casos con un buen *screening* preoperatorio (149-150). De hecho, la infección por CMV supuso una grave complicación en dos de los primeros cuatro ATCs faciales (151). Todos los equipos que realizan ATCs deberían familiarizarse con el manejo de la infección por CMV, para lo que pueden recurrir a guías de manejo clínico, como la realizada por el *Transplantation Society International Cytomegalovirus Consensus Group* (152).

El conocimiento acumulado en ATC y CMV ha permitido ya la realización exitosa de un ATC facial de donante CMV+ a receptor CMV- utilizando en este último un tratamiento preventivo con Valganciclovir (31).

El virus del herpes simple tipo 1 tiene una prevalencia en torno al 80% de la población mundial mayor de 60 años. La incidencia de infección clínicamente relevante en receptores de órgano seropositivos para este virus alcanza el 70%, por lo que se recomienda profilaxis durante las cuatro primeras semanas postrasplante con Aciclovir, que también cubriría el CMV (a no ser que se esté utilizando valganciclovir para profilaxis frente a CMV) (153).

En cuanto al virus varicela-zóster, la mayoría de episodios en el trasplantado son reactivaciones del virus latente en forma de zóster. Si el receptor durante el *screening* microbiológico pretrasplante fuera seronegativo para este virus, cosa que ocurre en menos del 10% de adultos, estaría en riesgo de padecer una varicela primaria diseminada a causa de los inmunosupresores. Por ello en caso de resultar seronegativo, debería recibir la vacuna al menos cuatro semanas antes del trasplante, y siempre y cuando no esté tomando ningún inmunosupresor en ese momento, ya que se trata de una vacuna compuesta por virus vivos atenuados (128).

El virus de Estein-Barr puede causar infecciones en cualquier momento tras el trasplante, siendo más susceptibles los receptores no inmunizados que reciben el trasplante de donantes portadores del virus. Este virus toma especial relevancia porque su reactivación a causa de la inmunosupresión es causa de trastornos linfoproliferativos que ponen en riesgo la vida del paciente, y que precisan para su tratamiento de una reducción de la inmunosupresión, quimioterapia y fármacos depletores de linfocitos B, como el rituximab (154-155). Los trastornos linfoproliferativos relacionados con el trasplante de órgano sólido y los ATCs tienen dos picos de incidencia, el primero durante el primer año postrasplante, que es el que se atribuye al virus de Epstein-Barr, y el segundo varios años tras el trasplante que puede ocurrir en ausencia de infección y que está más relacionado con la medicación inmunosupresora.

Las infecciones fúngicas en el trasplantado a menudo se relacionan con una exposición ambiental excesiva a estos patógenos, a una intensa inmunosupresión y a la presencia de neutropenia (130). Cuando estas infecciones ocurren durante el primer mes tras el trasplante, suelen ser debidas a una colonización previa al trasplante o a una excesiva exposición ambiental, como por ejemplo a obras en el entorno hospitalario.

A partir del sexto mes tras el trasplante, las infecciones fúngicas ocurren como consecuencia de actividades realizadas por el paciente tras su recuperación, y que lo exponen a las esporas de estos microorganismos.

Candida y *Aspergillus* son, con diferencia, los organismos más frecuentemente implicados en trasplantados, mientras que hongos como *Histoplasma capsulatum* o *Coccidioides immitis* son menos frecuentes (156).

La infección por *Candida* ocupa el primer lugar en infecciones por hongos, sobre todo en forma de candidiasis oral, que suele darse en el postoperatorio temprano. Es un hongo perteneciente a la flora habitual no patógena de la piel y el tracto gastrointestinal. Se puede tratar con nistatina o clotrimazol, que además pueden ser utilizados como profilaxis durante este periodo. Por el contrario, la aspergilosis suele ser un cuadro sistémico que suele afectar al tracto respiratorio inferior, precisando de antifúngicos intravenosos.

En resumen, dado que las infecciones fúngicas en pacientes que reciben ATCs suelen venir motivadas por una excesiva exposición a las esporas del ambiente, es fundamental educar al paciente para que evite aquellas actividades que pueden poner en riesgo su salud, tales como la jardinería, la construcción o la ganadería (128).

3-OBJETIVOS:

3.1. Planteamiento del problema:

Tras más de dos décadas de ATC de extremidad superior, este procedimiento sigue considerándose experimental. A pesar de ser una realidad técnicamente posible, son necesarios nuevos modelos anatómicos experimentales y preclínicos para su aplicación posterior en la clínica habitual, que estén adaptados a cada paciente desde la misma selección de potenciales receptores, y que permita universalizar un protocolo común. Hasta el momento, la mejor indicación para realizar ATCs de extremidad superior son las amputaciones bilaterales a nivel de tercio distal de antebrazo con mala adaptación a prótesis mioeléctricas. Esta cirugía innovadora y experimental resulta compleja en comparación con otras cirugías reconstructivas, ya que requiere equipos multidisciplinares que se han de entrenar en el procedimiento, y la difícil rehabilitación para lograr la función de los tejidos trasplantados. Sin embargo, en muchos casos supone la única esperanza para dichos pacientes, que no pueden valerse por sí mismos.

La técnica quirúrgica empleada se basa en décadas de conocimiento adquirido en reimplantes de miembro superior y en la microcirugía reconstructiva, por lo que los cirujanos reconstructivos están habituados en mayor o menor grado a sus diferentes elementos pese a su complejidad. La selección del donante ideal, por otro lado, es algo a lo que estos cirujanos no están acostumbrados, pero representa el punto más importante de todo el proceso, y se basa fundamentalmente en parámetros antropométricos como la edad y el sexo, y en criterios de inclusión/exclusión de carácter infeccioso, serológico y de histocompatibilidad, entre otros. Disponer de un nuevo método más preciso y estandarizado de selección de donantes mediante el soporte de herramientas, que permitieran además planificar y simular de forma analógica y digital el ATC sería de gran utilidad, al obtener una mayor precisión y fiabilidad en la adaptación de volúmenes, tamaños y formas 3D, así como en el ajuste entre vasos donantes y receptores.

El HUVR presenta una dilatada experiencia tanto en cirugía de reimplante y microcirugía reconstructiva como en TOS. Por otro lado, en la UGC de Cirugía Plástica y Grandes Quemados, así como en la UGC de Cirugía Oral y Maxilofacial, se están actualmente valorando nuevos pacientes que puedan cumplir criterios e indicaciones para ATCs faciales y de extremidad superior.

En este contexto, el planteamiento del problema en que se fundamentan los objetivos, el material y métodos, así como los resultados de este proyecto, pretende contestar todas las siguientes cuestiones de investigación:

- Un equipo multidisciplinar del HUVR realizó en 2010 el primer ATC facial de Andalucía, segundo de España y décimoprimer del mundo. El paciente

evoluciona favorablemente y ha integrado el ATC satisfactoriamente en su esfera psicosocial. Sin embargo, aún no se ha realizado un ATC de extremidad superior en dicho hospital pese a que se ha realizado un escrutinio de posibles candidatos. De aquí surgen preguntas como, ¿estamos preparados en este centro para realizar un ATC bilateral de extremidad superior? ¿Disponemos de un protocolo adaptado a las necesidades de nuestros potenciales candidatos y un equipo quirúrgico capacitado? ¿Podemos emplear el mismo protocolo que para un TOS? En caso de que lo hubiera, ¿está específicamente adaptado a los recursos y la organización del HUVR?

- En cuanto a las bases anatómicas y experimentales y los estudios en cadáveres que hacen posible el ATC de extremidad superior y que han sido ensayados por distintos equipos en el mundo, ¿qué papel juega, si es que juega alguno, la simulación virtual 3D sobre modelos cadavéricos en la planificación de esos ATCs?

- El software VirSSPA, empleado extensa y semanalmente con éxito en la planificación preoperatoria de diversos procedimientos reconstructivos en cirugía cráneo facial, de mama o de miembros, ¿puede ser usado en la planificación y optimización del ATC de extremidad superior? ¿Permitiría identificar de forma analógica y digital el donante ideal? ¿Se podría averiguar la concordancia preoperatoria de forma fidedigna de puntos anatómicos, longitudes o diámetros de referencia entre donantes y receptores?

Y no menos importante, ¿muestra VirSSPA precisión en el cálculo de medidas antropométricas similar a las mediciones realizadas de forma analógica, con una adecuada adaptación del sistema informático a la realidad? ¿Puede reducir la variabilidad entre observadores durante el cálculo de medidas cuando se usa el software de apoyo informático? ¿Hasta qué punto supone un apoyo en la toma de decisiones, mejorando la precisión del equipo quirúrgico y asegurando una correcta disposición de las incisiones quirúrgicas y osteotomías? ¿Puede servir para garantizar una adecuada adaptación entre donante y receptor, aportando ventajas con respecto a la reducción de tiempos quirúrgicos, mejoría de los resultados estéticos y funcionales, y una disminución de las complicaciones durante la cirugía?

El software informático VirSSPA es una potencial herramienta docente, pero ¿puede proporcionar conocimientos anatomoquirúrgicos necesarios para afrontar con garantías procedimientos reconstructivos complejos, como los involucrados en el ATC de manos?

- ¿Podemos aplicar otro tipo de tecnología virtual 3D, portátil y que no utiliza radiaciones ionizantes, como el escáner de superficie, para los mismos objetivos?
- Existe la obligación legal, una vez realizada la extracción del ATC, de reconstruir el donante *ad integrum* antes de entregar el cadáver a la familia para su

entierro. Generalmente se realiza con éptesis reconstructivas que disimulan el defecto, pero que no se hacen personalizadas. De aquí surgen ciertas cuestiones como: ¿se le está prestando la atención que merece a este último paso de la extracción? ¿Podemos aplicar las nuevas tecnologías de imagen virtual, como por ejemplo la impresión 3D, para realizar la reconstrucción del cadáver? ¿Sería capaz esta tecnología de finalizar el proceso en tiempo y forma? ¿Cuál sería la precisión de las éptesis reconstructivas en cuanto color, tamaño y textura? ¿Sería financiable por el sistema público?

3.2. Objetivos:

- 3.1- Realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible, conocer el estado actual de la técnica y estudiar las bases anatómicas de un modelo de disección y ATC de extremidad superior.
- 3.2- Elaborar un protocolo de ATC bilateral específicamente adaptado a las características concretas de un potencial paciente de la UGC de Cirugía Plástica del HUVR, que tenga en cuenta las mejores evidencias científicas disponibles.
- 3.3- Describir la técnica quirúrgica y exponer los resultados de los ensayos de ATC de extremidad superior realizados para la reconstrucción de pacientes amputados, sobre una muestra representativa de especímenes humanos criopreservados.
- 3.4- Incorporar la herramienta informática VIRSSPA y el escáner de superficie de ayuda en la planificación preoperatoria, la selección del donante y el diseño digital de los modelos de aloinjertos para la reconstrucción de defectos severos mediante microcirugía reconstructiva.
- 3.5- Analizar la tecnología de digitalización de imagen mediante las herramientas de realidad virtual VirSSPA e impresión 3D, como ayuda para la elección del donante y en la planificación de la cirugía de ATC de extremidad superior:
 - Comparar las mediciones llevadas a cabo con el software VirSSPA y las mediciones realizadas de forma analógica, para validar su utilidad y la correlación existente entre ambos métodos de medición.
 - Comparar la variabilidad interobservador en la recogida de medidas antropométricas sobre especímenes cadavéricos, empleando mediciones digitales frente a mediciones analógicas.
- 3.6- Fabricación de éptesis a medida para la restauración del donante mediante la utilización de herramientas informáticas de ayuda en diseño digital y tecnología de prototipado rápido.

4-MATERIAL Y MÉTODOS:

4.1. Introducción al proyecto y financiación:

4.1.1. Candidato a receptor de ATC de extremidad superior:

Tras el exitoso ATC de cara realizado en el año 2010 en la UGC de Cirugía Plástica, Reconstructiva y Grandes Quemados del HUVR, con la experiencia y conocimiento adquiridos en su realización y seguimiento, se planteó la posibilidad de realizar un ATC de extremidad superior.

Tras hacer un escrutinio de posibles pacientes, se identificó a un potencial receptor y se inició un estudio exhaustivo para comprobar la idoneidad del procedimiento en dicho candidato, siempre cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el apartado 2.2. *Objetivos e indicaciones del alotrasplante de extremidad superior.*

Anamnesis:

El potencial receptor es un varón de 45 años amputado a nivel de la muñeca bilateralmente. Entre sus antecedentes personales cabe destacar:

- No presenta alergias a ninguna medicación.
- Exfumador desde 1994. No bebe alcohol.
- Exadicto a drogas por vía parenteral desde el año 2000.
- Hepatitis C genotipo 3a erradicada: carga viral negativa dos años después de tratamiento combinado con sofosvir/ledipasvir.
- Intervenciones quirúrgicas: apendicectomía, amputación de las cuatro extremidades tras shock séptico.

El paciente sufrió en 2009 un shock séptico asociado a fracaso multiorgánico y coagulación intravascular diseminada, a raíz de una meningitis meningocócica, y fue ingresado en la UCI del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba. Como consecuencia, sufrió la necrosis de sus cuatro extremidades, lo que condicionó la amputación bilateral de las extremidades superiores a nivel de la articulación radiocubitocarpiana, así como la amputación bilateral infracondilea de sus dos extremidades inferiores, con un remanente de 13 cm tibial.

Su evolución fue satisfactoria, con una cicatrización favorable de sus heridas. Valorado posteriormente por el Servicio de Rehabilitación del HURS, se decidió la prostetización mecánica de sus cuatro extremidades. El inicio de la actividad con prótesis mioeléctricas de extremidad superior dio comienzo cinco meses después de las amputaciones y de la cicatrización de los muñones.

La adaptación y funcionalidad adquirida a día de hoy con sus prótesis de extremidad inferior ha sido excelente. El paciente presenta buena tolerancia, no presenta molestias ni ulceración, y es capaz de deambular de manera autónoma sin asistencia. Por el contrario, tras un periodo de un año, la adaptación a las prótesis de extremidad superior fue insatisfactoria. El paciente refería dolor en ambos codos en las zonas de

apoyo protésico, que le impedía operar con ellas de una manera normal y funcional. Además, nunca fue capaz de realizar la apertura completa de la mano protésica ni de llevarse la mano a la boca, condicionando una incapacidad para la realización de las actividades de la vida diaria. Las averías frecuentes de las prótesis suponían una dificultad añadida para su adaptación y funcionamiento diario.

Una vez confirmada la inadaptación y la imposibilidad de ganancia funcional con prótesis mecánicas, así como la necesidad de asistencia permanente para la realización de las actividades de la vida diaria, se consideró al paciente candidato a estudio como potencial receptor de un ATC bilateral de extremidad superior.

Inclusión en un programa de ATC de extremidad superior:

El caso fue presentado ante el Comité de Ética del HUVR en otoño de 2010. Una vez expuestos todos los puntos de vista de los participantes, y debatidos todos los posibles beneficios y riesgos del caso, el comité aprobó la realización del trasplante siempre y cuando se erradicase por completo el virus de la hepatitis C.

Se inició el tratamiento de erradicación del virus de la Hepatitis C con combinado con sofosvir/ledipasvir. Tras comprobar la erradicación del mismo y cumplir el precepto indispensable impuesto por el Comité de Ética (Anexo II), se inició la planificación de este proceso experimental siguiendo las directrices de ONT y la Coordinación Autonómica de Trasplantes, de igual modo que se hizo con el ATC facial realizado en 2010.

Se concertó una primera entrevista entre el jefe del equipo de realización del ATC de extremidad superior y el paciente a finales del año 2010. En esta primera toma de contacto se informó al paciente sobre las posibilidades reconstructivas, sobre las potenciales ganancias funcionales y también sobre las potenciales complicaciones, incluyendo los posibles efectos adversos y necesidad de por vida de la medicación inmunosupresora.

En esta misma entrevista, el paciente firmó el consentimiento informado para ser incluido en un programa de ATC de extremidad superior y así iniciar el estudio de su indicación en este caso particular (Anexo III).

Como parte de este estudio se incluían pruebas de imagen, análisis de laboratorio incluyendo bioquímica, estudio de coagulación y estudio serológico, valoración por parte de los servicios de Inmunología, Medicina Preventiva y Anestesia del HUVR, así como un examen psiquiátrico y psicológico por parte de la Unidad de Salud Mental, que además llevaba asociado un estudio de toxicología con análisis de muestras de cabello, para lo cual el paciente también dio consentimiento por escrito.

A la exploración, ambos muñones presentan buena cobertura de partes blandas, así como sensibilidad propioceptiva y termoalgésica. Destaca la presencia de cicatrices cutáneas secundarias a cicatrización por segunda intención de placas necróticas a nivel del dorso de los antebrazos (Fig. 9A-B y 10A-B).

Se observa tono en la musculatura de los antebrazos, así como contracción voluntaria. Presenta limitación a la supinación (0°).

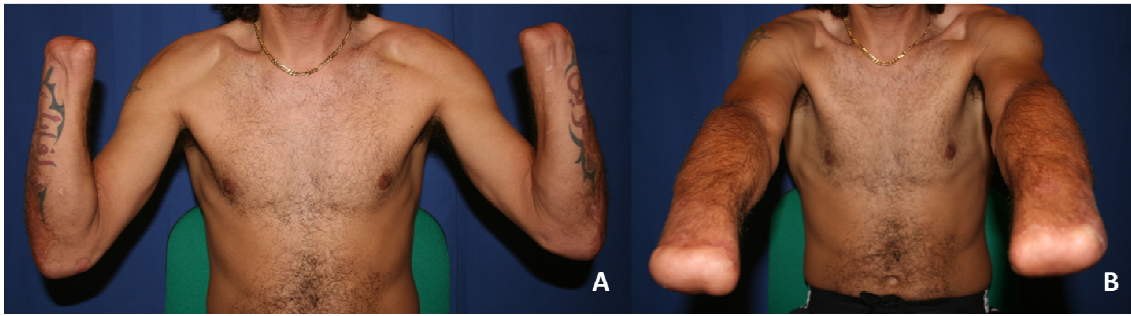


Fig. 9A-B: visión dorsal (A) y frontal (B) de las extremidades superiores del potencial receptor.

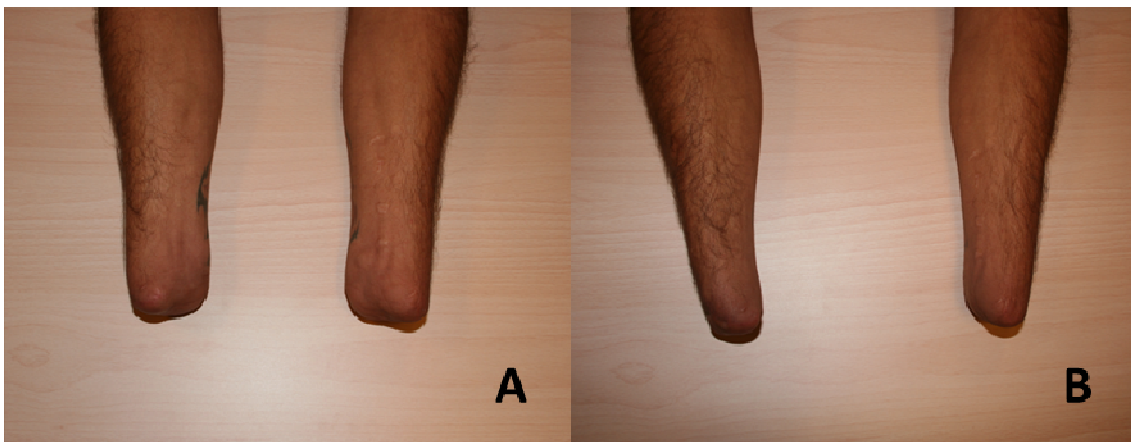


Fig. 10A-B: aspectos volar y dorsal de las extremidades superiores del potencial receptor.

Como parte del estudio, se realizó una batería de pruebas de imagen:

- Radiografía convencional (Fig 11A-B): amputación bilateral a nivel de la articulación radiocubitocarpiana. Ausencia completa del carpo.



Fig. 11A-B: radiografías de las extremidades superiores izquierda (A) y derecha (B) del potencial receptor.

- AngioTAC: no aportó información adicional sobre el componente óseo. Evidenció permeabilidad del árbol arterial hasta el tercio proximal de los antebrazos, teniendo estenosis y anomalías distal a ese punto.
- RNM: no observó infiltración grasa ni atrofia en la musculatura de ambos antebrazos. Tampoco retracción tendinosa significativa. No aportó información adicional sobre el componente vascular.

Salud Mental emitió un informe favorable para la realización del trasplante, destacando en el paciente un juicio de realidad conservado, con expectativas realistas y un alto grado de compromiso. Destacaron también su entorno familiar, social y afectivo, que ya había sido de vital importancia para superar sus adicciones y el trance de las amputaciones. El examen toxicológico demostró que el paciente había cesado de forma permanente el consumo de cualquier sustancia estupefaciente.

4.1.2. Inicio del proyecto y financiación:

Se elaboró un proyecto acorde a las necesidades reconstructivas del candidato a trasplante bilateral de extremidad superior en la UGC de Cirugía plástica del HUVR (4.2. *Fase preclínica experimental*), así como para la consecución de los objetivos anteriormente descritos, haciendo especial énfasis en el entrenamiento realista y puesta a punto del equipo quirúrgico para su consecución. Para ello se creó un calendario de sesiones quirúrgicas en la que 12 piezas cadavéricas humanas criopreservadas, consistentes en extremidades superiores desarticuladas por el codo, servirían para la simulación del ATC con la realización de 12 disecciones y 12 trasplantes de extremidad superior a nivel del tercio distal del antebrazo en un quirófano experimental. Estos trasplantes serán denominados en adelante “ATC analógicos”.

Antes de iniciar el estudio, se presentó a concurso una memoria para la obtención de financiación a través del programa “Subvención para la financiación de la investigación, desarrollo e innovación (I+D+I) biomédica y en ciencias de la salud de Andalucía”, convocado por la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía con fecha de 5 de abril de 2013. Tras el concurso, se obtuvieron 59.250 euros para la realización de este proyecto con los que se financiaron todos los medios necesarios.

4.2- Fase preclínica experimental:

4.2.1. Obtención y descripción de los especímenes cadavéricos:

Para la realización de un estudio con una muestra representativa de la población y un entrenamiento quirúrgico realista, se adquirieron piezas cadavéricas humanas criopreservadas, suministradas por la empresa americana Science Care® (Phoenix, Arizona, EE.UU.), procedentes de donantes voluntarios anónimos fallecidos. La empresa no los comercializa con ánimo de lucro, sino que únicamente se debieron abonar los gastos de procesamiento de las piezas y transporte hasta nuestro centro.

Se encargaron un total de doce piezas, consistentes en seis extremidades superiores humanas izquierdas y seis derechas, desarticuladas a nivel del codo, teniendo por tanto como punto más proximal el extremo proximal del olecranon cubital, y como punto más distal las puntas de los dedos, incluyendo la mano y el antebrazo completos, pero no el brazo.

Todas estas extremidades siguieron el mismo procesamiento en origen: se obtuvieron inmediatamente tras la muerte del donante, fueron perfundidas con suero para eliminar en lo posible la sangre, y tras ello fueron etiquetadas con una placa metálica con un número de referencia único, empaquetadas y congeladas en fresco sin formol, parafina ni otros conservantes habituales (Fig. 12).



Fig. 12: extremidad superior conservada en fresco desarticulada a nivel del codo, descongelada. Torniquete aplicado para evitar la pérdida de contraste por las venas para la realización de un angioTC.

Los números de referencia y datos demográficos de cada pieza se muestran en la Tabla 15, correspondiente al listado original proporcionado por la empresa suministradora.

Donor ID	Gender	Age	Laterality
F141161	Male	36	Hand-Left
F141161	Male	36	Hand-Right
F120807	Female	39	Hand-Left
F120807	Female	39	Hand-Right
F140469	Female	48	Hand-Left
F140469	Female	48	Hand-Right
F150258	Male	49	Hand-Left
F141111	Male	49	Hand-Right
F150007	Female	50	Hand-Left
F150007	Female	50	Hand-Right
F150573	Female	24	Hand-Left
F150573	Female	24	Hand-Right

Tabla 15: números de referencia y datos demográficos de cada pieza.

A su llegada a nuestro centro, fueron almacenadas en un congelador a -28°C localizado en el mismo lugar donde posteriormente se harían las disecciones y trasplantes cadavéricos y donde se encuentra el quirófano experimental, el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).

4.2.2. Protocolo experimental:

El periodo de disección quirúrgica y alotrasplante cadavérico tuvo lugar en el citado quirófano experimental entre agosto de 2015 y febrero de 2016. Se elaboró un protocolo de disección para maximizar la utilidad de cada pieza, de manera que a su vez cada una de ellas sirviera como donante y como receptor, pudiendo realizarse en total 12 simulacros de disección-extracción y otros 12 de alotrasplante en cadáver. Se respetó siempre el criterio de lateralidad, trasplantando siempre piezas ipsilaterales. Primero se diseccionarían y trasplantarían todos los 6 ejemplares de un mismo lado, y posteriormente los 6 contralaterales, generando un total de 24 experimentos quirúrgicos, 12 disecciones (6 izquierdas y 6 derechas) y 12 alotrasplantes (6 izquierdos y 6 derechos).

4.2.2.1. Experimentos de disección-extracción (Fig. 13):

Buscando la sistematización y la ausencia de errores, todos los experimentos de disección de las extremidades donantes se organizaron de manera esquemática mediante la metodología de Diseño de Procesos Integrados, tal y como se muestra en la Fig. 13. Se imprimiría un esquema por cada experimento en el que se recogerían las extremidades involucradas, así como la fecha de realización.

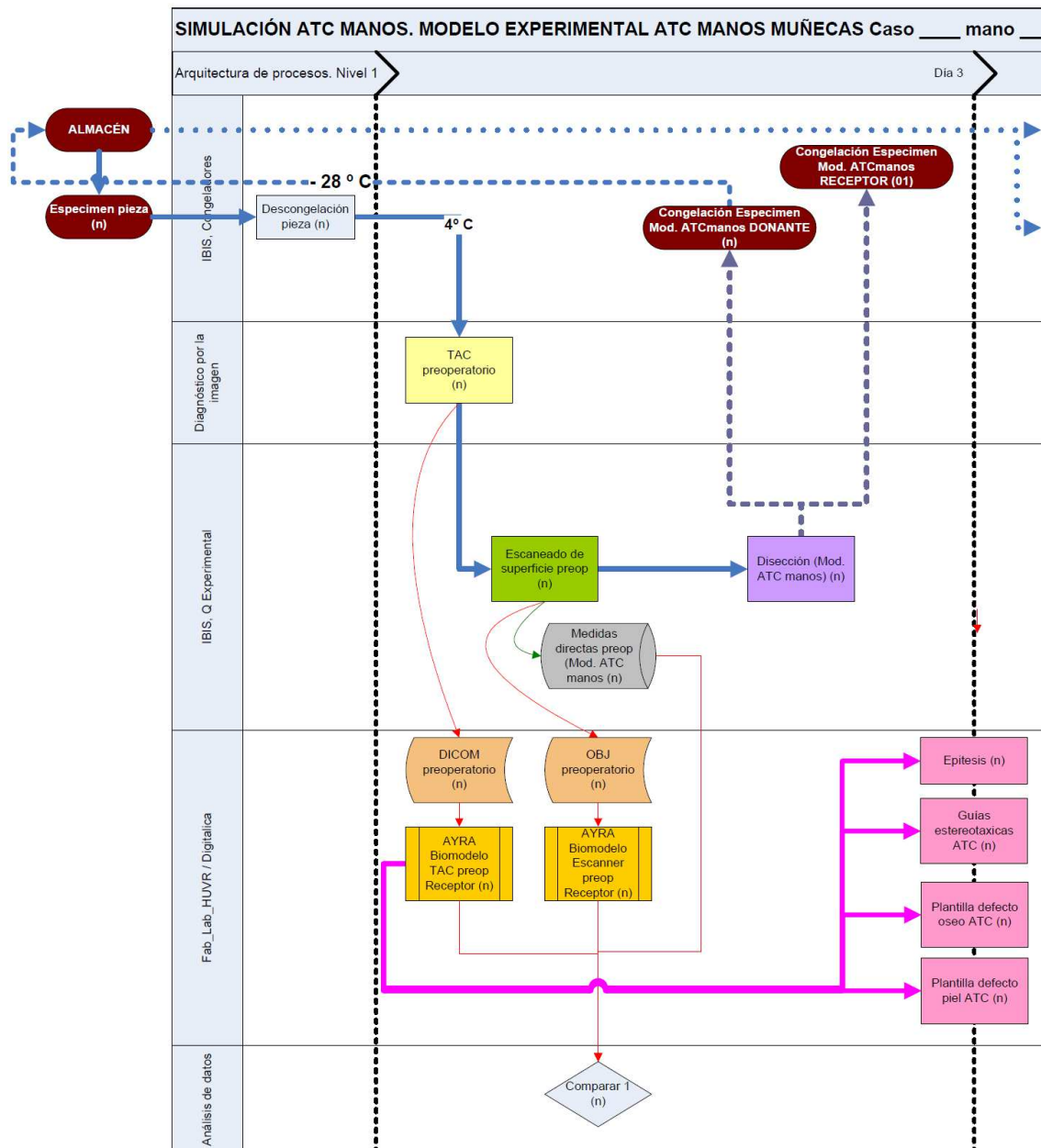


Fig 13: diagrama esquemático del protocolo experimental, fase de extracción.

- Las 12 piezas cadavéricas estarían criopreservadas a -28°C hasta su uso.
- Antes de cada experimento de extracción, la pieza en cuestión se dejaría descongelando 24 horas para facilitar una disección óptima de los tejidos.
- Pasadas 24 horas, el protocolo de extracción daría comienzo con la medición de las 11 variables anatómicas recogidas en el protocolo de la UCLA (ver 4.2.5. *Protocolo de evaluación y medición de las variables de interés*) para selección de donantes de ATC de extremidad superior (39).
- Posteriormente se realizaría un escáner de superficie a cada pieza antes de iniciarse la disección. Los archivos de imagen se codificarían en formato .obj para su posterior reconstrucción tridimensional.

Asimismo, se realizaría un TAC con contraste, para lo que sería necesario canular la arteria humeral. Los archivos de imagen serían codificados en formato DICOM para su posterior reconstrucción 3D.

- En el mismo día, una vez finalizadas las pruebas de imagen, se procedería a la disección analógica de cada pieza, que daría como resultado la obtención de una mano donante y un antebrazo receptor. Cada una de estas piezas sería etiquetada y criopreservada de nuevo por separado a -28°C , hasta que se necesitaran de nuevo para los posteriores experimentos de trasplante. Con este punto finalizaría cada experimento de extracción en quirófano experimental.
- Paralelamente, con los archivos .obj y DICOM obtenidos, se crearían las reconstrucciones 3D de cada pieza. Posteriormente, se realizaría la disección-extracción virtual, obteniéndose de igual manera un modelo virtual de la mano donante y otro del antebrazo receptor.
- Se utilizaría el modelo virtual de la mano donante para elaborar epítesis a medida para la reconstrucción de su correspondiente antebrazo, así como férulas protésicas para la adaptación de la una a la otra. Las epítesis serían fabricadas mediante impresión 3D.

4.2.2.2. Experimentos de alotrasplante (Fig. 14):

- Las dos piezas implicadas en cada alotrasplante, mano donante y antebrazo receptor, se recuperarían del congelador de almacenamiento y se dejarían descongelar las 24 horas previas al día del experimento.
- El día del experimento, antes de iniciar el trasplante, se probaría la epítesis reconstructiva fabricada por impresión 3D a partir de los modelos virtuales a su antebrazo correspondiente, ayudándose para su adaptación de una férula también fabricada a partir de dichos modelos.
- Posteriormente se realizaría el alotrasplante.
- Finalizada la cirugía, ese mismo día, se realizaría un escáner de superficie a cada trasplante, así como un TAC sin contraste. Los archivos de imagen serían codificados una vez más en formato .obj y DICOM respectivamente para su posterior reconstrucción tridimensional.
- Cada trasplante sería de nuevo etiquetado y criopreservado a -28°C .

Una vez más, buscando ser sistemáticos y para evitar errores, todos los experimentos de alotrasplante quedaron representados de manera esquemática mediante la metodología de Diseño de Procesos Integrados, tal y como se muestra en la Fig. 14. Se imprimiría un esquema por cada experimento en el que se recogerían las extremidades involucradas, así como la fecha de realización.

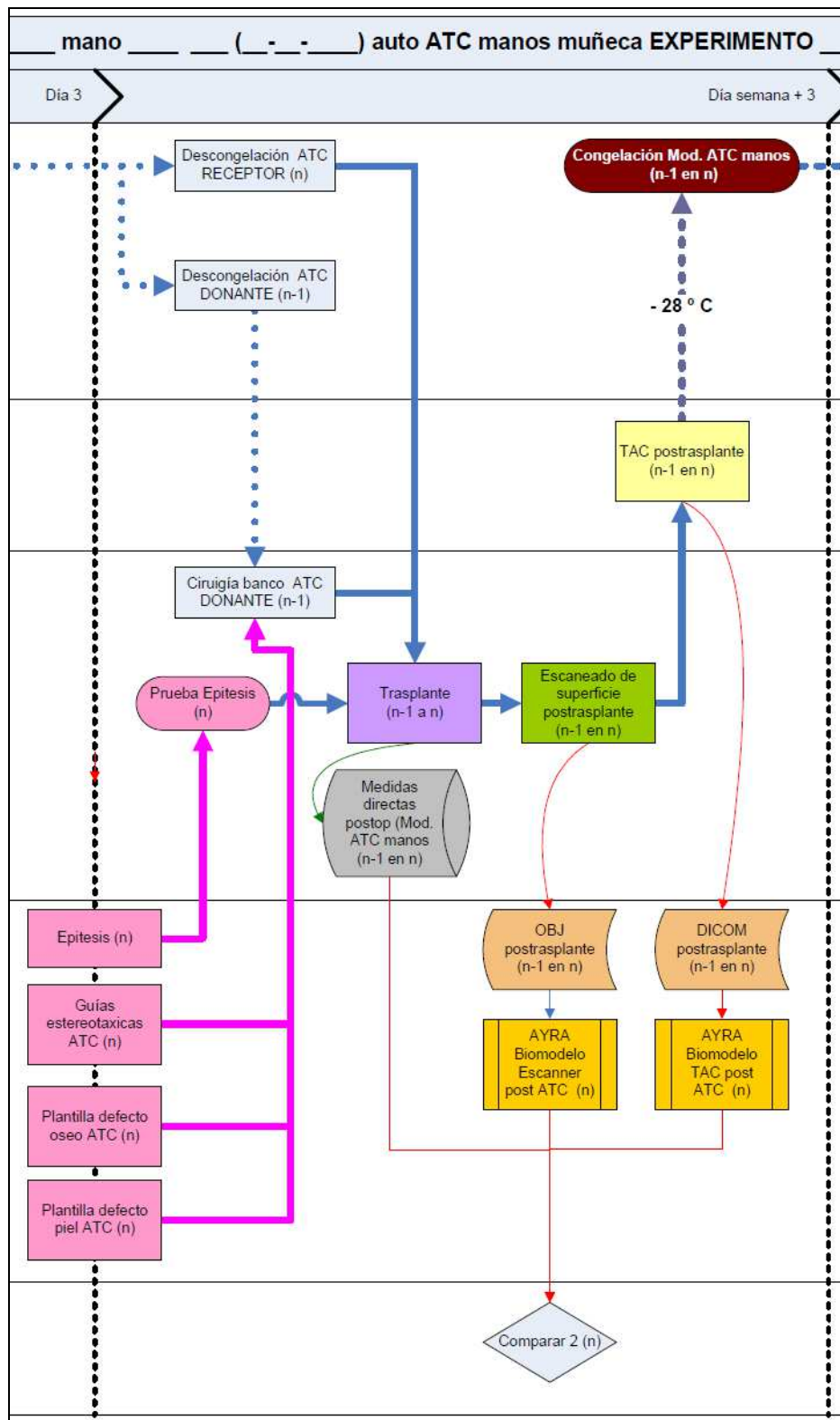


Fig 14: diagrama esquemático del protocolo experimental, fase de alotrasplante.

4.2.3. Realidad virtual aplicada a la planificación quirúrgica:

Encontrar una extremidad donante apropiada para un receptor específico no es tarea fácil. Existen unos criterios de inclusión y exclusión ya expuestos (Tablas 4 y 5) que persiguen encontrar extremidades lo más semejantes posible para alcanzar el éxito funcional, la integración, la minimización de complicaciones, evitar la transmisión de enfermedades y el fracaso del procedimiento.

Cada centro tiene su propio protocolo con sus indicaciones y contraindicaciones específicas. Sin embargo, la mayoría de protocolos buscan características anatómicas y demográficas similares entre receptor y donante, tales como la edad, el sexo, el tamaño y dimensiones de la extremidad, la raza y el color de piel. No se ha alcanzado un consenso internacional, por lo que existen diferencias fundamentales entre los diferentes equipos a pesar de basar sus ATCs en protocolos similares (39,55).

Uno de los objetivos de este trabajo es el de crear un protocolo para identificar un donante idóneo que posteriormente sea extensible a nuestro caso problema, para encontrar extremidades que se adapten anatómicamente a él en el grado máximo posible.

Se ideó un modelo de selección a partir de la comparación de geometrías 3D, por un lado la de las extremidades del receptor, y por otro, la de las extremidades de cada uno de los potenciales donantes. Con las 12 piezas cadavéricas se pudieron realizar el mismo número de disecciones y de ATCs, con un total final de 24 experimentos.

Sin embargo, este número de disecciones analógicas podría ser insuficiente para cumplir el objetivo de una selección apropiada. Por ello, complementariamente se ideó un sistema de ATCs virtuales que permitió trasplantar a cada antebrazo receptor virtual seis manos: cada una de las otras cinco manos donantes virtuales ipsilaterales más su propia mano.

Si se consiguiera validar el método de ATC digital, se incrementaría la capacidad de realizar ATCs sin la necesidad de especímenes cadavéricos adicionales. Todo ello permitiría mejorar la definición de los requisitos necesarios para un potencial donante de extremidad superior.

4.2.3.1. Generación y tratamiento de modelos virtuales tridimensionales mediante VirSSPA y archivos DICOM de estudios TAC:

Como ya se describió previamente, la herramienta VirSSPA permite el procesamiento virtual de imágenes radiográficas y la simulación de tejidos. El software VirSSPA fue utilizado para la creación de modelos 3D virtuales de cada una de las 12 piezas cadavéricas antes de su disección, así como de cada uno de los 12 trasplantes una vez finalizados. Para ello se utilizaron los archivos DICOM de los TAC realizados antes de cada disección, así como a partir de los TAC realizados después de cada trasplante. Además, posteriormente los modelos 3D de cada una de las 12 piezas originales se utilizaron para la realización de los alotrasplantes virtuales, descomponiendo cada uno en mano y antebrazo y trasplantándolos entre sí.

La metodología seguida para la generación de dichos modelos virtuales 3D se describe a continuación. Una vez que se obtienen imágenes 2D, ya sea por técnicas convencionales ampliamente utilizadas en medicina como el TAC o la RNM (en nuestro

caso concreto, archivos DICOM procedentes de TAC), o por técnicas novedosas ajenas por el momento a la medicina, como el escaneado de superficie, hace falta un procesamiento de esas imágenes para finalmente obtener modelos 3D que se puedan manipular. Para ello es necesario pasar de la imagen 2D a una malla poliedral compleja, para lo que se necesitan una serie de pasos:

Procesado de imágenes virtuales:

El uso cada vez más extendido de imágenes 3D en diferentes campos (y en nuestro caso concreto aplicado a cirugía), la necesidad de la visualización interactiva de las mismas y su posterior distribución, ha impulsado la necesidad del uso de técnicas de compresión efectiva de imágenes. Los beneficios aportados al utilizar dichas técnicas, entre otros posibles, son: la posibilidad de reducir significativamente la cantidad de memoria o espacio en disco necesario para guardar las imágenes 3D, la disminución de la complejidad del proceso de interacción y tratamiento de los mismos y la reducción del tiempo requerido para transmitirlos en el caso en que sean compartidos.

La representación más usada para modelos gráficos 3D es la poliedral, es decir, basada en la descomposición del modelo en múltiples polígonos. Posteriormente los modelos poliedrales se triangularán habitualmente de cara al renderizado u optimización de la imagen. Un mallado 3D se compone de tres partes; geometría, topología y sus atributos. De esta forma, en la compresión del mallado, las tres partes tienen que codificarse eficientemente. Para ello, debemos de tener en cuenta que un mallado triangular se define por la localización de sus vértices (posiciones), por la asociación entre cada triángulo y sus correspondientes vértices (conectividad) y por la información de color, vector normal y textura, que no afectan a la geometría 3D pero que influyen en la manera en que es sombreado.

Por otro lado, el dato 3D se divide en dos clases fundamentales: el dato surfácico y el dato volumétrico. La mayoría de las metodologías van en la línea de comprimir el dato surfácico en 3D, dando por tanto mayor importancia al reconocimiento del objeto por su superficie antes que por su volumen, a través de la triangulización de polígonos de superficie (157-158).

Existen esquemas efectivos de compresión de resolución simple (159-160). Sin embargo, aunque los esquemas de resolución simple pueden usarse para reducir el ancho de banda de transmisión, también es frecuente hacer uso de la metodología de envío del modelo de una forma progresiva. Un esquema progresivo puede demarrar enviando una versión comprimida del nivel de resolución más bajo de la jerarquía de nivel-de-detalle. Después de que el nivel más bajo haya sido enviado, una secuencia de operaciones de refinamiento adicionales se envía en paralelo, de cara a la operación de renderizado. De esta forma, se pueden plasmar de manera sucesiva niveles de detalles cada vez más finos, mientras van llegando niveles de mayor detalle.

El método de Cirugía Topológica de Taubin et al. (160) es el más representativo de esquemas de compresión de mallados de resolución simple basados en topología. En este método, la conectividad de una variedad de mallado triangular se codifica sin pérdida de información, con ratios de almacenamiento cercanos a un bit por triángulo para grandes modelos. En este esquema, los vértices se organizan en forma de un árbol recubridor (*spanning tree*), y los triángulos como un simple polígono. Las posiciones de los vértices y atributos se cuantizan y predicen como combinaciones

lineales de ascendientes en el árbol de vértices, y las correcciones se codifican entrópicamente.

El método anteriormente nombrado se ha extendido a modelos poligonales que pueden ser representados en el lenguaje VRML (*Virtual Reality Modeling Language*) (161), incluyendo todos los atributos y propiedades permitidas por el lenguaje. Se han alcanzado para grandes modelos VRML, ratios de compresión aproximadamente de 50:1.

Optimización y compresión de imágenes virtuales:

Cualquier proceso algorítmico comúnmente usado en el procesamiento de imágenes y volúmenes digitales que afecte fundamentalmente a la conectividad dentro del objeto, y en particular a la compresión del dato visual, puede “traducirse” sin gasto adicional en formato combinatorio-algebraico-topológico. Este hecho, que no pasaría de ser una mera curiosidad si la combinatoria, la estadística o el análisis matemático cubrieran completamente el área del hipervolumen digital, revela fundamentalmente su potencia a la hora de tratar problemas de índole topológica compleja sin respuesta canónica y automática en el recetario estándar del procesamiento digital.

Para el desarrollo del módulo de compresión de imágenes se debe disponer de un amplio conocimiento sobre nociones y métodos de la Teoría de códigos, la Teoría de Grafos, Topología Algebraica Computacional, Geometría Discreta y Algorítmica, Algorítmica y Visualización y Aritmética, entre otros.

Las herramientas que se usan fundamentalmente en el tratamiento de imágenes virtuales con VirSSPA son los operadores elementales homológicos u operador integral (colapso simplicial, contracción de aristas) y su aplicación sobre el objeto o directamente sobre un modelo homológico combinatorio del mismo.

Por información homológica del mallado, consideramos un bosque recubridor (*Homological Spanning Forest*, o HSF) de los vértices de su subdivisión baricéntrica que satisface ciertas propiedades y que se construye jerárquicamente para vértices “cero” (vértices de la subdivisión baricéntrica que se corresponden con los vértices del mallado) y posteriormente, para vértices “uno” (vértices de la subdivisión baricéntrica que se corresponden con los triángulos del mallado).

Un bosque de estas características permite determinar no sólo los distintos generadores de los grupos de homología del mallado, sino también especificar complejos esqueletos topológicos, tratarlos en forma de “contornos activos”, determinar relaciones entre los generadores de homología de distinta dimensión (cavidades que se descomponen en “producto” de dos 1-ciclos), etc.

Como valor añadido, un bosque HSF admite un almacenamiento óptimo sin redundancias en la conectividad del mallado (162-163).

En las figuras 15 a 19, se muestra un mallado triangular y cuadrado asociado a una imagen digital binaria tipo-pixel (cuadrado), un HSF organizado en términos de un bosque 0-1 recubridor de vértices (de vértices a lados) y un bosque 1-2 recubridor de triángulos que va de lados a triángulos (aquí también a cuadrados).

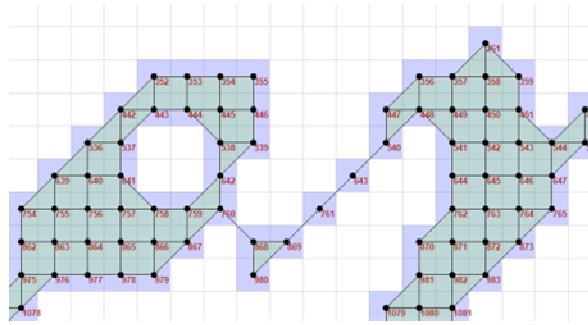


Fig. 15: objeto digital basado en pixel y su mallado asociado.

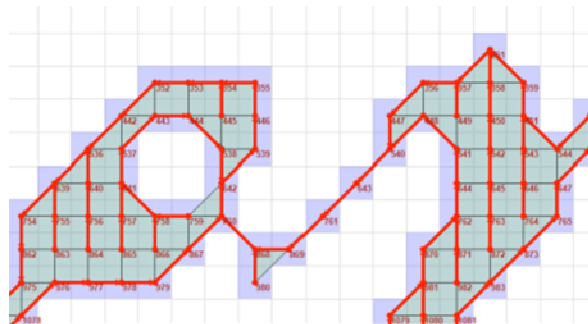


Fig. 16: árbol homológico 0-1 del mallado 2D asociado.

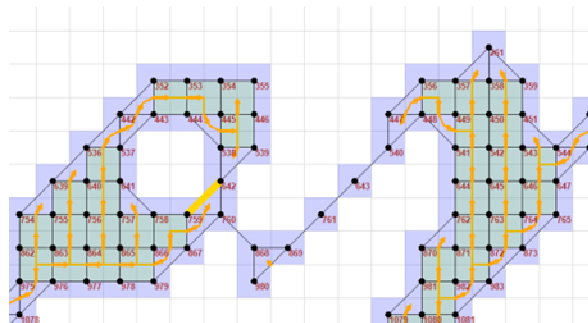


Fig. 17: árbol homológico 1-2 en amarillo del mallado 2D asociado.

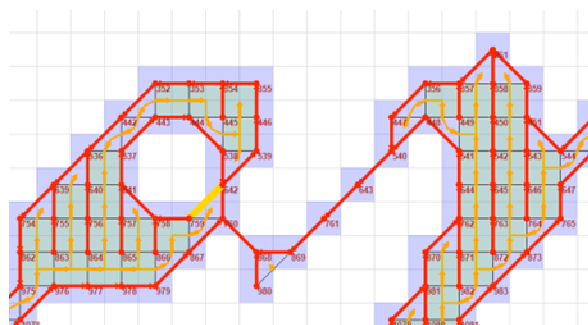


Fig. 18: árboles homológicos 0-1 (en rojo) y 1-2 (en amarillo).

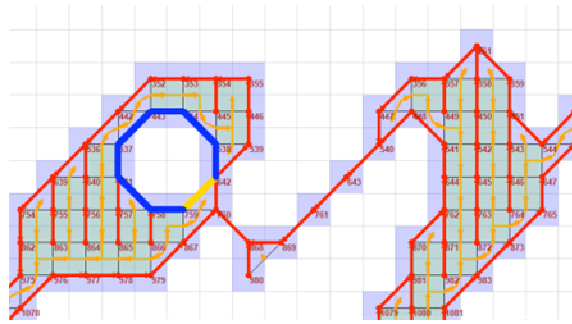


Fig. 19: árboles homológicos 0-1 (rojo) y 1-2 (amarillo) y agujeros (azul).

El hecho de que los vértices (vértices y triángulos del mallado triangular 3D) de los dos árboles homológicos del modelo HSF mantengan sus coordenadas originales en el modelo, permite considerar a éste como un esquema de representación potente a la hora de extraer características geométricas y topológicas.

La robustez de la información topológica se combina con la posibilidad de reconstruir algebraicamente el objeto o imagen digital a partir de la información homológica: en nuestro caso, la información homológica de los diferentes puntos aislados en el espacio de las extremidades superiores permite reconstruirlas tridimensionalmente. En lo que concierne a la robustez, una descripción basada en homología del objeto permite que pequeños cambios en el mismo, signifiquen pequeños cambios en la descripción.

¿Cómo visualizar las características homológicas (túneles, cavidades, torsión) usando ciclos representativos de los generadores de homología que se adapten bien a la geometría? ¿Cómo determinar el tamaño y las propiedades geométricas de una característica homológica? Estas son algunas de las cuestiones que se solucionan usando la técnica HSF (Fig. 20).

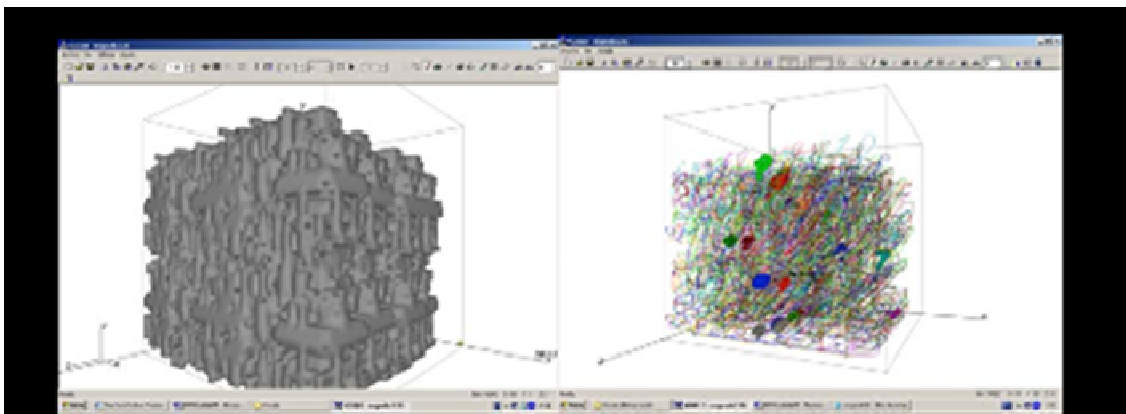


Fig. 20: a la izquierda, volumen sintetizado de supuesto medio poroso de 75325 voxels. A la derecha, la respuesta del software en unos 9:34 minutos: visualización y “medición” de 20 componentes conexas, 5788 agujeros y 27 cavidades (software VOXELO <http://www.institucional.us.es/gtocoma>) (164).

Diseño asistido por computador (CAD):

En esta etapa se elimina toda aquella geometría de la malla 3D que carece de interés, como el tejido que no se desea reconstruir. También pueden rellenarse huecos que aparecen en la malla y se corrigen otros defectos que normalmente aparecen como ruido o superficies rugosas que deben ser alisadas. Para ello se utilizó un software de modelado virtual (Meshmixer, Autodesk) de forma que se obtuvieron modelos que fuesen lo más fieles posibles a la realidad. Además, con este software se posiciona el modelo 3D en el espacio virtual de forma que el proceso de impresión sea lo más sencillo posible y se añaden soportes para que las zonas que están suspendidas puedan ser fabricadas por la impresora.

Una vez finalizado el CAD, se generó un archivo .stl por cada pieza original y modelo 3D que pudiera ser exportado para introducirlo en otros programas de CAD e impresión 3D.

4.2.3.2. Generación de modelos virtuales tridimensionales mediante escáner de superficie:

Al igual que en el apartado anterior, el escáner de superficie es una tecnología con la que se obtiene información en forma de imágenes bidimensionales, en este caso información de superficie de los objetos escaneados, que posteriormente deberán procesarse para la obtención de modelos 3D. Para ello también se deben seguir una serie de etapas secuenciales:

Obtención de imágenes:

Para la toma de las imágenes se empleó un escáner de superficie de luz blanca Artec MH (MH, Artec Group Inc.) (Fig. 21). Es una tecnología basada en el barrido de superficie mediante un flash de luz blanca que permite obtener imágenes de una superficie 3D en un tiempo reducido. Para realizar un escáner de una mano se requieren dos o tres minutos, aunque se trata de un proceso complejo, puesto que es necesario barrer con el haz de luz toda la superficie que se quiere reconstruir y no hacer movimientos bruscos que impidan hacer un registro correcto de las imágenes obtenidas por el escáner.



Fig. 21: escáner de superficie Artec.

Un escáner normal de una mano está compuesto por entre 80-120 imágenes que tienen que ser alineadas y registradas unas con otras para obtener la imagen 3D. En cada uno de los 12 especímenes originales, en primer lugar se escaneó la mitad volar de la extremidad, y posteriormente la dorsal. Ambas

imágenes debieron ser procesadas y fusionadas en las etapas subsiguientes del procesamiento de la imagen.

Diseño asistido por computador (CAD):

Una vez tomadas las imágenes de las manos con el escáner, se procesaron mediante su software para fusionar todas las tomas en una sola malla 3D. En esta malla se eliminó toda aquella superficie que carecía de interés, como la superficie donde estuviera apoyado el miembro. También se rellenaron huecos de la malla y se corrigieron ruido y superficies rugosas. Una vez procesada la imagen en el software Artec, se generó un archivo .stl por cada una de las 12 piezas que pudiesen ser exportados para introducirlo en otros programas de CAD e impresión 3D.

En caso de que apareciese algún tipo de error en la anatomía o que hubiese alguna zona que no se pudiera escanear, el modelo se corrigió mediante el software de modelado virtual Meshmixer (Autodesk).

4.2.4. Diseño y fabricación de prótesis a medida escala 1:1 mediante impresión 3D para reconstrucción del donante:

4.2.4.1. Impresión 3D de prótesis a escala real para reconstrucción del donante:

Para conseguir pasar de una imagen radiológica 2D a una réplica fidedigna 3D, son necesarias una serie de fases secuenciales: toma de imágenes de calidad, segmentación de imágenes 3D, CAD, y por último, impresión 3D del modelo.

La adquisición de imágenes es el paso más importante. La segmentación genera un modelo virtual 3D exclusivamente con las áreas de interés, descartando aquellas no relevantes. Posteriormente mediante CAD, el modelo virtual 3D se manipula para convertirlo en un archivo válido que pueda interpretar la máquina de prototipado rápido, generalmente en formato .stl. En esta fase se corrigen defectos en el modelo virtual, tales como imperfecciones o salientes en superficie, obturación de pequeños orificios u oquedades, etc. Estas fases se han descrito con detalle en los anteriores apartados de generación de modelos virtuales 3D a escala 1:1, tanto con VirSSPA como con escáner de superficie.

Procesado para la impresión:

Para poder imprimir una malla 3D es necesario convertirla en un sólido (hay que cerrar la superficie 3D) y darle una serie de características para su fabricación, por ejemplo se define el espesor de la pared, el porcentaje y el tipo de relleno de la pieza, la resolución a la que se va a imprimir, la velocidad de deposición del filamento, etc.

Todos estos parámetros definen la resolución o acabado final de la pieza, así como el tiempo de fabricación, su resistencia o flexibilidad, etc.

Una vez que ya se han definido todos estos parámetros, se genera un archivo en código máquina que se grabará en una tarjeta de memoria SD y que se cargará en la impresora para su fabricación (Fig. 22).

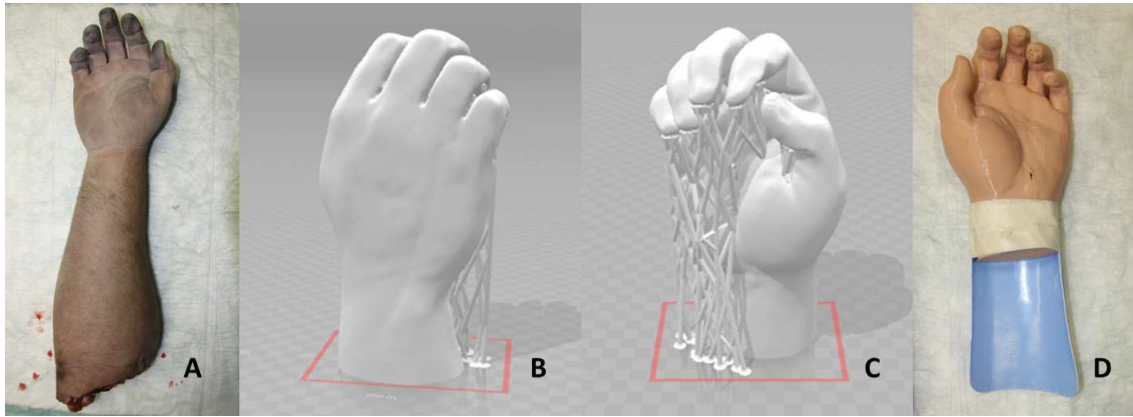


Fig. 22A-D: A) extremidad de cadáver; B-C) malla 3D creada a partir de archivos DICOM de angioTC, procesada por CAD y convertida a formato .stl. Se han añadido soportes para permitir la impresión 3D; D) epíttesis 3D fabricada en poliuretano.

Impresión 3D:

La impresión 3D es un proceso por el cual se construye un sólido 3D por adición de capas sucesivas de material que se van solidificando. En el caso que nos ocupa, la tecnología empleada es la FDM (*Fused Deposition Modeling*) o deposición de filamento fundido. Se trata de un tipo de impresión 3D basado en la creación de capas de polímero fundido que son depositadas por un cabezal de 0,4 mm de diámetro. El material con el que imprime la impresora son polímeros termoplásticos como el poliuretano o el ácido poliláctico. El primero es un material flexible con una alta resistencia a la elongación (rotura por encima de un 700% de estiramiento) y el segundo es un material rígido que se emplea para aplicaciones donde se trabaja con tejidos duros.

En este proyecto, las epíttesis a escala 1:1 para la reconstrucción de cada antebrazo donante fueron fabricadas en poliuretano de un color similar a la piel con un espesor de 1,5 mm, utilizando una impresora 3D modelo BQ Witbox 1 (Fig. 4). Esto indica que se fabricaron huecas intencionadamente para disminuir el tiempo de impresión. El tiempo de impresión fue de $10 \pm 4,5$ horas (Fig. 22A-D). Esta variabilidad se debió a la diferencia de tamaño entre las piezas.

Procesado final de las epíttesis:

Las epíttesis deben ser procesadas antes de ser utilizadas para su propósito final. La superficie se pulió con una fresadora eléctrica y una fresa de piedra de grano fino, para darle un acabado superficial similar al de la piel. También se corrigieron todos aquellos fallos que se hubieran podido producir durante el proceso de impresión, como poros o acumulaciones de material en zonas no deseadas.

Una vez que procesada cada pieza, se realizaron fotografías para el almacenamiento en la base de datos del proyecto y su posterior publicación o difusión científica (Fig. 23A-B).

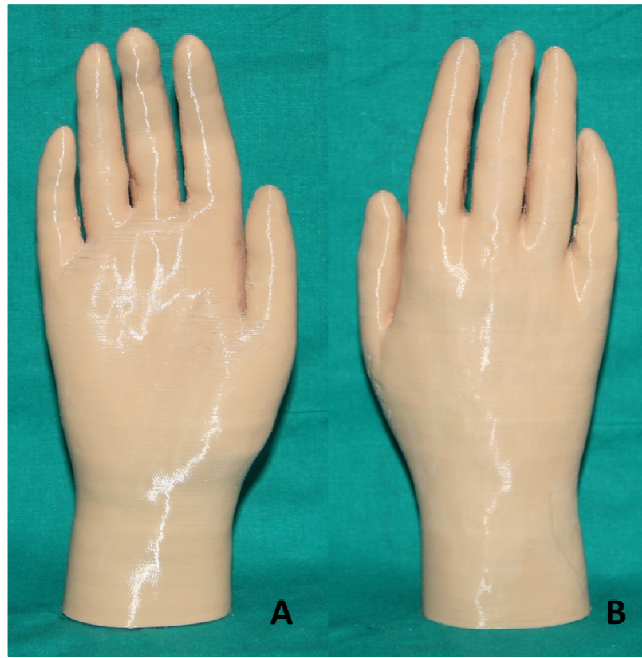


Fig. 23A-B: acabado final de las prótesis de poliuretano fabricadas mediante impresión 3D. A) visión volar; B) visión dorsal.

4.2.4.2. Fabricación de férulas de termoplástico para reconstrucción del donante:

Las építesis de poliuretano fabricadas deben de ser ajustadas y unidas al donante cadáver de forma que el resultado final sea lo más realista posible. Para conseguir esta unión se emplearon unas plantillas o férulas de termoplástico (PETg) que se fabrican en el FAB-LAB del HUVR como férulas de inmovilización para pacientes quemados en los miembros superiores. Estas férulas se recortan hasta alcanzar el tamaño adecuado para cada donante en concreto, y permiten fijar la prótesis y el antebrazo del donante empleando un vendaje elástico.

Fabricación de las férulas de termoplástico:

Las férulas de PETg se fabricaron en una termoformadora por vacío Formech 300XQ® en la cual se pueden utilizar láminas de PETg de hasta 300x450x2 mm. Estas láminas se colocan en un marco metálico y bajo ellas se coloca la pieza que se quiere replicar mediante el termoformado a modo de molde.

Para la fabricación de las férulas de los antebrazos se dispone de dos patrones, uno para la mano izquierda y otro para la mano derecha. Estos patrones son los que se utilizan para fabricar las férulas mediante calor y vacío, de forma que la lámina plana original replica el patrón que introducimos en la máquina.

Los patrones incluyen todo el miembro superior desde el codo hasta los dedos, con lo que las férulas deben de ser recortadas hasta conseguir una superficie óptima para la unión de la építesis con el antebrazo del donante (Figs. 22A-D y 24).



Fig. 24A-B: prótesis de poliuretano acopladas a férulas de termoplástico para adaptación al antebrazo donante. A) visión dorsal; B) visión volar.

4.2.5. Protocolo de evaluación y medición de las variables de interés:

Antes del inicio de cada cirugía de disección experimental, tuvo lugar la obtención de mediciones analógicas de superficie en cada uno de los 12 especímenes, realizado por los mismos tres observadores independientes (observador 1: A.R.M.; observador 2: T.G.C.; observador 3: G.G.C.). Estas mediciones se obtuvieron en milímetros (mm), y corresponden a las 11 medidas de superficie, lineales y diámetros, recogidas en el protocolo de ATC de extremidad superior de la Universidad de UCLA para la selección de un donante apropiado (39) (Fig 25):

- Longitud desde el pliegue palmar de la muñeca hasta la punta del tercer dedo (A).
- Longitud desde la primera comisura hasta la punta del tercer dedo (E).
- Longitud del pulgar desde su base hasta su punta (G).
- Diámetro de pulgar en su base (F).
- Longitud del índice desde su base hasta su punta (D).
- Diámetro de índice en su base (C).
- Diámetro del tercer dedo en su base (B).
- Longitud de la línea de Kaplan (J).
- Diámetro de la mano medido a nivel de la línea de Kaplan (I).
- Diámetro de la muñeca a nivel del pliegue (H).
- Distancia desde la punta de la apófisis estiloides del cúbito hasta el extremo más proximal del olecranon.

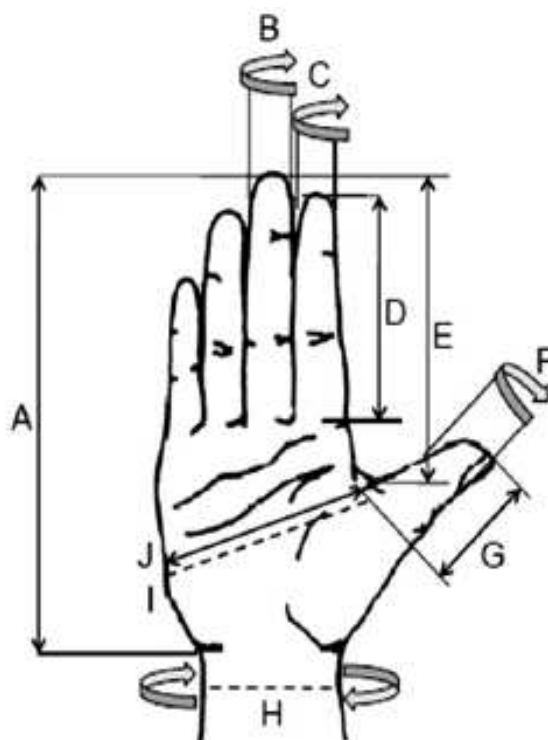


Fig. 25: medidas del protocolo de la UCLA para selección de donantes de ATC de extremidad superior (39).

Las medidas de las 11 variables en las 12 disecciones fueron recogidas en una ficha específica, siguiendo un modelo estandarizado (Anexo IV).

En esta misma ficha, se registraron las horas de inicio y fin, y el tiempo total de la cirugía y de cada una de sus fases en minutos, de cada una de las 12 disecciones y de cada uno de los 12 trasplantes, según se expone:

- Disección:
 - Disecciones y plastias cutáneas.
 - Disecciones vasculares.
 - Disecciones neurales.
 - Disección de los tendones flexores.
 - Disección de los tendones extensores.
- Trasplante:
 - Osteosíntesis.
 - Tenorrafias de los tendones extensores.
 - Suturas vasculares.
 - Neurorrafias.
 - Tenorrafias de los tendones flexores.
 - Adaptación y sutura cutánea.

Para realizar un estudio comparativo, las 11 medidas del protocolo de la UCLA también se tomaron en cada una de las 12 extremidades mediante otros dos métodos de medida:

- De manera virtual en las reconstrucciones 3D escala 1:1 realizadas con VirSSPA.
- De manera analógica en las prótesis de poliuretano escala 1:1 fabricadas mediante impresión 3D. Como su extremo más proximal era la unión del tercio medio con el tercio distal del antebrazo, en este caso no se pudo tomar la medida “*Distancia olecranon-estiloides*”.

En ambos casos, estas medidas fueron tomadas por tres observadores independientes (observador 1: G.G.C.; observador 2: C.S.M.; observador 3: J.R.G.) que registraron sus medidas en tablas para tal efecto.

4.2.6. Protocolo quirúrgico analógico: disección y trasplante de extremidades superiores:

4.2.6.1. Disección analógica:

A la vista de la mejor evidencia científica disponible para ATCs de extremidad superior a nivel de tercio distal de antebrazo, como es el caso de nuestro potencial receptor, se elaboró un protocolo de disección analógica en el quirófano experimental para los 12 especímenes cadavéricos (5-8,16,26,39). Las diferentes etapas se enumeran en orden a continuación:

- 1º. Disección de plastias cutáneas, de venas cefálica y basílica, y otras venas superficiales subcutáneas. La disección cutánea se haría mediante la disección de cuatro colgajos fasciocutáneos en zig-zag (Fig. 26).
- 2º. Disecciones vasculares de pedículos radial y cubital, hasta su confluencia en la arteria humeral (Fig. 26).
- 3º. Disecciones neurales de los tres troncos principales: nervios mediano, radial y cubital (Fig. 26).

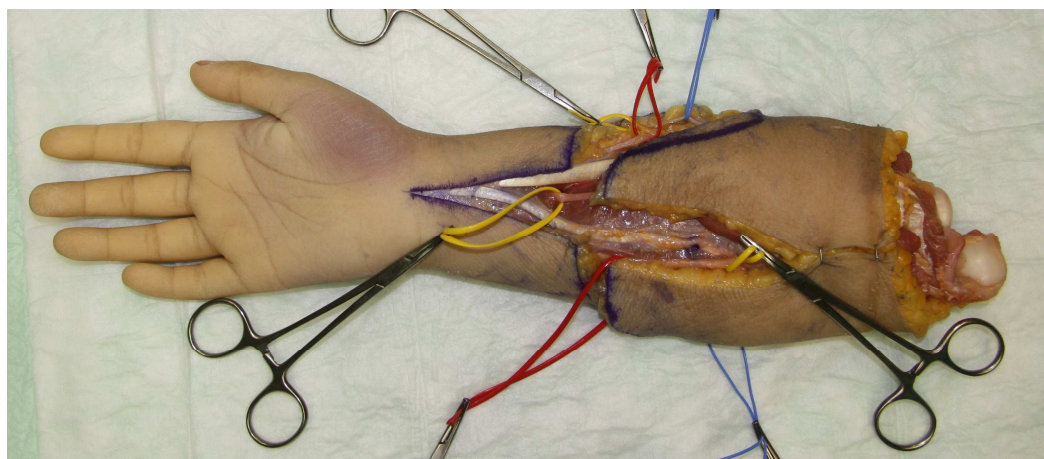


Fig. 26: disección de plastias cutáneas en zigzag. Referenciados de radial a cubital: en rojo, arterias radial y cubital; en amarillo, nervios radial, mediano y cubital; en azul venas cefálica y basílica (oculta en dorso).

4º. Disección y referencias de los tendones flexores (Fig. 27).

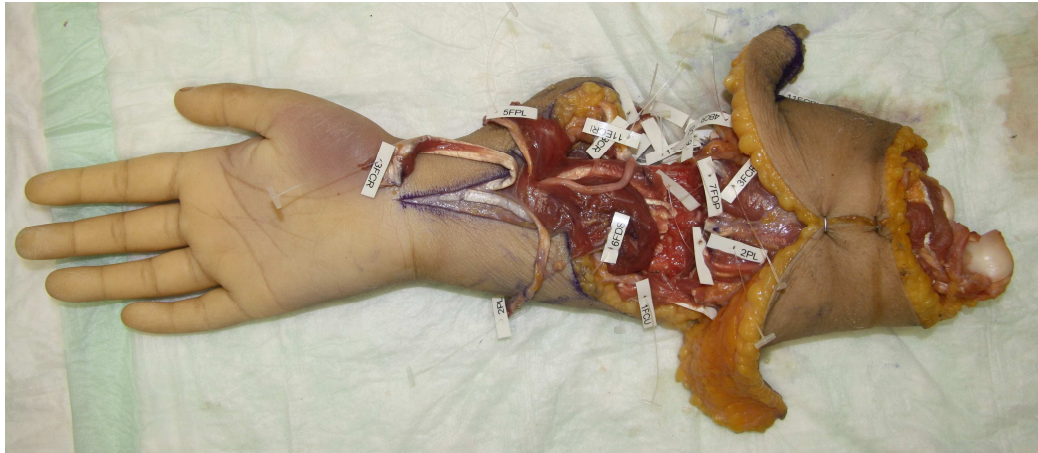


Fig. 27: tendones flexores disecados y seccionados, referenciados tanto en distal (donante) como en proximal (receptor) con material indeleble.

5º. Disección y referencias de los tendones extensores (Fig. 28).

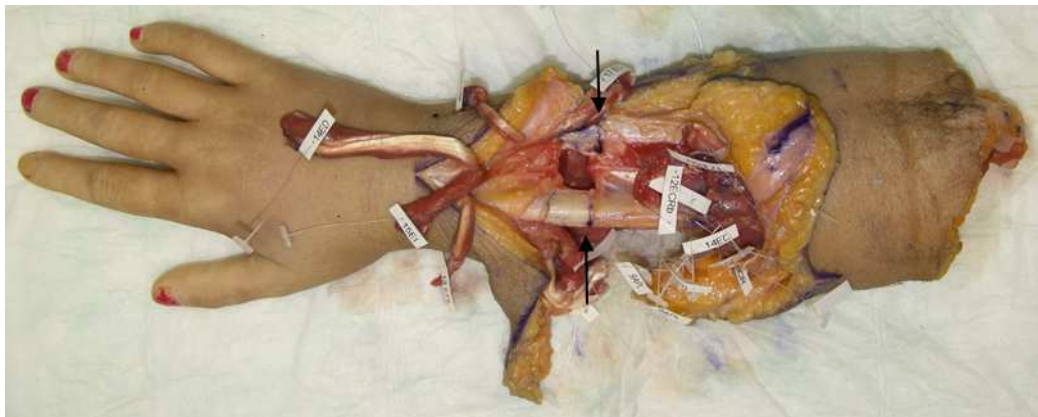


Fig. 28: tendones extensores disecados y seccionados, referenciados tanto en distal (donante) como en proximal (receptor) con material indeleble. Nivel de las osteotomías en cúbito y radio (flechas).

- 6º. Osteotomías de cúbito y radio, asegurando una longitud distal ósea en la que al menos permita la osteosíntesis con 2-3 tornillos (Fig. 28).
- 7º. Reconstrucción de la extremidad donante cadáver mediante prótesis de poliuretano customizadas (Fig. 29).



Fig. 29: antebrazo donante reconstruido con epítisis 3D de poliuretano customizada a partir del angioTC y su posterior modelo virtual en VirSSPA.

4.2.6.2. *Trasplante analógico:*

La técnica utilizada en ATCs de extremidad superior comparte muchos aspectos con las técnicas de reimplante de miembro superior. La secuencia en los tiempos quirúrgicos es similar a la de los reimplantes. La mayoría de autores coinciden en comenzar con la osteosíntesis para asegurar la estabilidad (55,61). Posteriormente le siguen la revascularización al menos con una arteria principal y dos venas. Seguidamente se realizan las tenorrafias, las neurorrafias, anastomosis venosas adicionales, y finalmente se cierra la piel (5,6,8).

Del mismo modo que en el caso anterior de disección, teniendo en cuenta la misma evidencia científica para ATCs de extremidad superior a nivel de tercio distal de antebrazo, se elaboró un protocolo de alotrasplante analógico en el quirófano experimental para los 12 especímenes cadavéricos (5-8,16,26,39). A continuación, se enumeran los pasos en orden:

- 1º. Osteosíntesis con placa y tornillos por el aspecto volar con al menos dos tornillos por extremo óseo (Fig. 30).

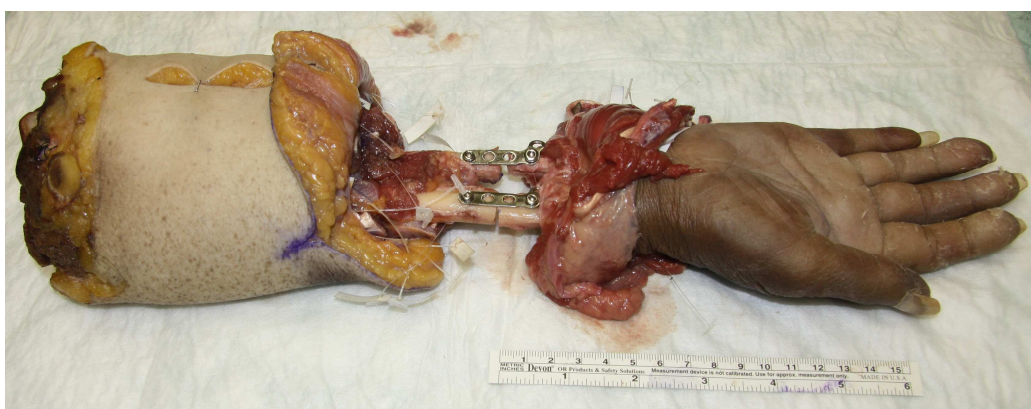


Fig. 30: osteosíntesis de cúbito y radio con placa y tornillos por volar.

- 2º. Tenorrafias de los tendones extensores (Fig. 31).

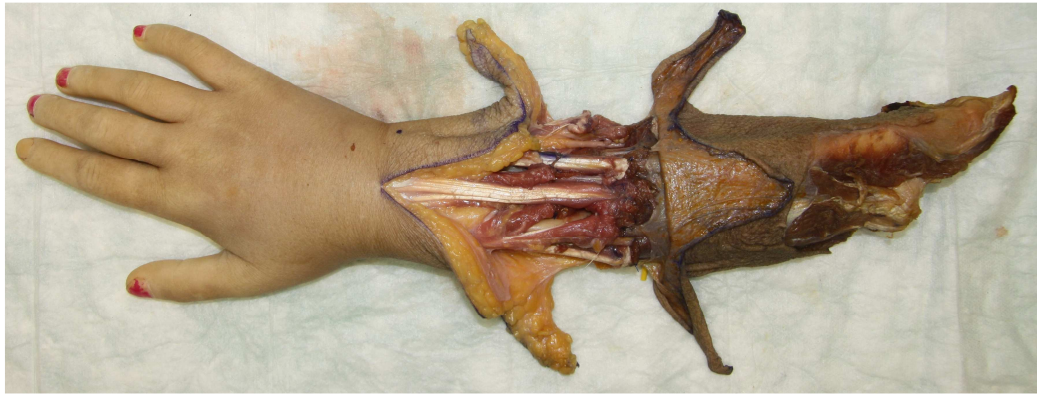


Fig. 31: tenorrafias de los tendones extensores.

- 3º. Anastomosis vasculares: anastomosis termino-terminales de arterias radial y cubital, así como de dos troncos venosos principales del sistema superficial y/o profundo (Fig. 32).
- 4º. Neurorrafias termino-terminales de los nervios mediano, radial y cubital (Fig. 32).
- 5º. Tenorrafias de los tendones flexores (Fig. 32).

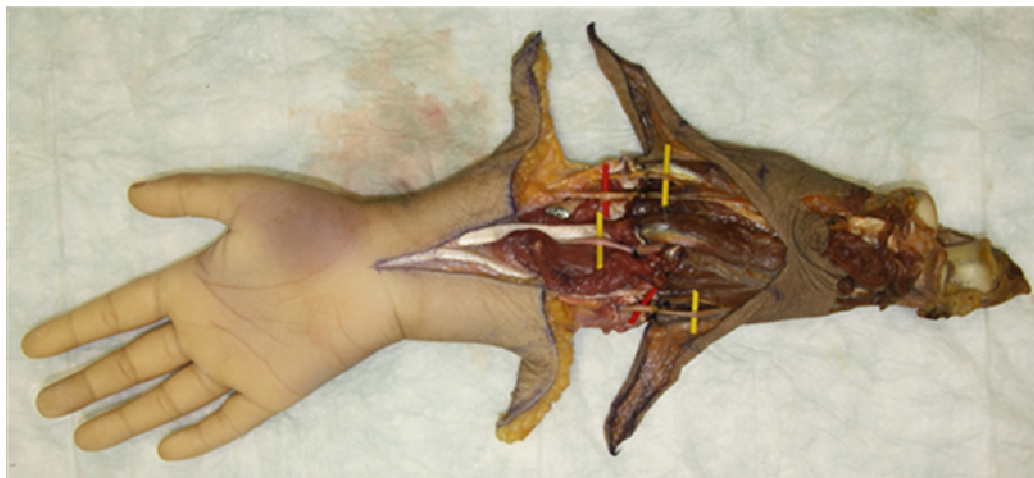


Fig. 32: anastomosis vasculonerviosas termino-terminales, de cubital a radial en orden: en rojo, arterias cubital y radial; en amarillo, nervios cubital, mediano y radial. Tenorrafias de los tendones flexores.

- 6º. Comprobación de la tensión tendinosa y el balance flexores-extensores (Fig. 33A-D).
- 7º. Anastomosis venosas termino-terminales de venas superficiales adicionales.
- 8º. Readaptación de colgajos cutáneos (Fig. 33A-D).



Fig. 33A-D: readaptación y sutura de los colgajos cutáneos. Comprobación de la tensión tendinosa y del balance flexoextensor: nótese la flexión de muñeca en reposo de unos 45°, así como la cascada cubital de los dedos indicando el correcto balance.

4.2.7. Protocolo quirúrgico virtual: disección y trasplante de extremidades superiores

4.2.7.1. Disección virtual:

De forma similar al método realizado en el quirófano experimental, en el programa VirSSPA se realizaron las disecciones virtuales de cada uno de los especímenes del proyecto. Tomando el modelo 3D generado con el angioTC de cada pieza y mediante la inserción de un plano de sección perpendicular al eje de la extremidad 6-7 cm proximal al pliegue de la muñeca, se obtuvieron 12 manos donantes y 12 antebrazos receptores, virtuales y en 3D.

Se trata de una disección más sencilla, puesto que los tejidos que se tuvieron en cuenta en la cirugía virtual fueron sólo los huesos y la piel. El resto de tejidos no se segmentaron puesto que no fue necesario para la evaluación de la idoneidad y concordancia de cada trasplante, valorable externamente tan sólo con la piel, que aporta idea de forma y volumen.

4.2.7.2. Trasplante virtual:

Los trasplantes virtuales se realizaron también en el programa VirSSPA insertando en el mismo escenario las manos donantes con los antebrazos receptores.

Primero se realizó un ajuste en base a los tejidos óseos, de modo que los huesos donante y receptor estuvieran unidos borde a borde y con una correcta alineación de los ejes. La piel se desplazó en el espacio de forma solidaria con el tejido óseo donante de forma que ocupó su lugar de implantación realizando los mismos giros y desplazamientos que el hueso.

A cada antebrazo se le trasplantaron todas las demás manos siempre respetando la lateralidad. Por ejemplo, al antebrazo izquierdo 01 se le trasplantaron las manos

también izquierdas 02 a 06. Esto supone un total de cinco trasplantes por cada antebrazo, sumando un total de 60 trasplantes virtuales.

4.2.8. Recogida de imágenes y videos intraoperatorios:

Todas las sesiones de disección y trasplante fueron grabadas en video en su totalidad mediante una webcam Logitech HD C270 conectada a un ordenador portátil donde fueron almacenados los clips de vídeo.

Se tomaron fotografías prequirúrgicas tanto en las disecciones como en los trasplantes con una cámara Canon EOS 1000D con un objetivo Canon EFS 17-85 mm con estabilizador de imagen, así como antes, durante y después de todas y cada una de las etapas quirúrgicas del protocolo. Las fotografías se tomaron siempre de la siguiente manera tanto por la cara volar como por la dorsal: frontal, lateral izquierda y lateral derecha.

Una vez realizados los trasplantes también se tomaron fotografías mostrando el resultado de ajuste de tensión de las tenorrafias, consistentes en cuatro fotografías con la extremidad erguida: volar, cubital, palmar y radial.

Todo el material gráfico se almacenó en un servidor seguro del Sistema Andaluz de Salud habilitado para el proyecto al que solamente tienen acceso los investigadores del proyecto.

4.2.9. Estudio estadístico:

4.2.9.1. Análisis de fiabilidad y concordancia, validación y reproducibilidad del método de medida:

La fiabilidad valora el grado en el que un test es capaz de medir correctamente lo que quiere medir. Por otro lado, la reproducibilidad mide el grado en el que diferentes observadores pueden obtener las mismas medidas o resultados utilizando el mismo test de manera independiente.

Uno de los objetivos de este estudio es que la medida de las diferentes variables para la selección y comparación de donantes de extremidad superior pueda ser llevada a cabo de manera rápida con tests fiables y reproducibles, aplicando nuevas tecnologías de imagen virtual y 3D para optimizar dicha selección. En este caso se proponen tres tests para la medición de las 11 variables del protocolo UCLA (Fig. 25) de selección de donantes (4,39): medición analógica en superficie de las piezas cadavéricas con cinta métrica, medición en modelos 3D virtuales obtenidos a partir de estudios de TAC de dichas piezas cadavéricas, y medición en superficie de las epítesis de reconstrucción del donante escala 1:1 elaboradas mediante impresión 3D.

Al tratarse las 11 mediciones de variables cuantitativas continuas, se diseñó un estudio de correlación intraclase entre tres observadores independientes, dos de la UGC de Cirugía Plástica, Reparadora y Grandes Quemados del HUVR (observador 1: Alejandro Ruiz Moya; observador 2: Tomás Gómez Cía) y otro del FAB-LAB del HUVR (Gorka Gómez Ciriza). Estos tres observadores tomaron de manera analógica sobre cada una

de las 12 piezas cadavéricas como paso previo a su disección, las 11 medidas de superficie recogidas en el Protocolo UCLA para ATC de extremidad superior (39).

Por otro lado, otros tres observadores independientes del FAB-LAB (observador 1: Cristina Suárez Mejías; observador 2: José Rivas González; observador 3: Gorka Gómez Ciriza) tomaron las mismas mediciones, pero de manera virtual sobre los modelos 3D creados con VirSSPA a partir de los archivos DICOM de TAC de cada una de los 12 especímenes.

Por último, los mismos tres observadores anteriores, también realizaron las mismas mediciones sobre las epítesis de reconstrucción.

Una vez obtenidos los resultados, se analizarían estadísticamente obteniendo el índice de correlación intraclass (CCI), que mide el grado de concordancia entre tres observadores independientes, en dos escenarios diferentes:

- Concordancia entre los tres observadores para cada una de las 11 medidas tomadas por cada uno de los tres métodos: medición analógica de superficie, virtual en modelos 3D, y en epítesis reconstructivas. El CCI aportará información sobre concordancia y fiabilidad.
- Concordancia entre los tres métodos de medida: estudio de validación de los diferentes métodos de medida.

El CCI valora y permite distinguir dos tipos de situaciones diferentes: a) aquellas en las que se determina el grado de estabilidad o consistencia conseguido en los resultados cuando se repite la medición con el mismo instrumento en condiciones idénticas, y b) aquellas en las que se determina hasta qué punto los resultados obtenidos con diferentes instrumentos de medida o con diferentes observadores concuerdan, o son equivalentes. En este caso, la fiabilidad de la medida realizada con un mismo test puede determinarse valorando hasta qué punto los resultados obtenidos por los diferentes observadores concuerdan o son equivalentes.

La obtención del CCI que permite evaluar la concordancia general entre dos o más métodos u observaciones diferentes. La idea general es que la variabilidad total observada puede dividirse en tres componentes: a) la variabilidad debida a las diferencias entre los pacientes (**P**); b) la variabilidad debida a las diferencias entre los observadores (**O**), y c) una variabilidad (residual), inexplicable (aleatoria), asociada al error inherente a toda medición (**R**).

El CCI se define como la proporción de variabilidad total debida a la variabilidad de los pacientes.

$$\text{CCI} = \text{P} + \text{O} + \text{R}$$

Como en el caso de cualquier proporción, los valores del CCI pueden oscilar entre 0 y 1: donde el 0 indica ausencia de concordancia y el 1, la concordancia o fiabilidad absoluta de los resultados obtenidos. Si bien el valor del CCI que define una fiabilidad satisfactoria es arbitrario y depende del uso que de ella se haga, en general, se ha indicado que valores del CCI por debajo del 0,4 representan baja fiabilidad, que valores entre 0,4 y 0,75 representan una fiabilidad entre regular y buena, y que valores por encima de 0,75 representan una fiabilidad excelente.

4.2.9.2. Selección óptima de donantes, estudio de correlación:

Se definió un panel de 10 expertos clínicos que debían reunir la condición *sine qua non* de ser cirujanos reconstructivos que hubiesen participado previamente en ATCs, y por tanto tener experiencia en la selección de donantes, ejecución del ATC y su manejo posterior. El grupo de 10 expertos quedó conformado por seis cirujanos de la UGC de Cirugía Plástica, Reparadora y Grandes Quemados, y por cuatro cirujanos de la UGC de Cirugía Oral y Maxilofacial del HUVR, que formaron parte del equipo que realizó el ATC facial en nuestro Hospital.

Se recuperaron los trasplantes virtuales realizados con VirSSPA, 60 en total. Como recordatorio, cada una de las reconstrucciones virtuales 3D de las 12 piezas se había descompuesto en antebrazo y mano; posteriormente se trasplantaron virtualmente a cada antebrazo las otras cinco manos disponibles respetando su lateralidad, según fuesen izquierdas o derechas. Estas 60 nuevas figuras serían montadas en un panel de 12 diapositivas (una por cada extremidad) en la plataforma PowerPoint 2016 (Microsoft). Además, en cada diapositiva se incluiría la reconstrucción 3D virtual de la extremidad original simulando un autotrasplante, el trasplante virtual de la mano a su antebrazo correspondiente, sumado en total 72 figuras.

Por tanto, cada diapositiva incluiría seis figuras: la reconstrucción 3D original de una extremidad (autotrasplante), y otras cinco reconstrucciones mostrando cinco manos trasplantadas siempre al antebrazo de la primera. Cada diapositiva además, se diseñó con una mitad superior con la cara dorsal de cada figura, y una mitad inferior mostrando la cara volar (Figs. 34-37). Las figuras fueron montadas en las diapositivas colocando el autotrasplante en la posición más a la izquierda como control. Cada figura fue posteriormente codificada con una letra mayúscula de la A a la F según la Tabla 16:

EXTREMIDADES IZQUIERDAS	Cód.	EXTREMIDADES DERECHAS	Cód.
Caso 1602 Antebrazo izq. 01		Caso 1608 Antebrazo drch. 07	
Antebrazo izq. 01 - Mano izq. 01	A	Antebrazo drch. 07 - Mano drch. 01	A
Antebrazo izq. 01 - Mano izq. 02	B	Antebrazo drch. 07 - Mano drch. 08	B
Antebrazo izq. 01 - Mano izq. 03	C	Antebrazo drch. 07 - Mano drch. 09	C
Antebrazo izq. 01 - Mano izq. 04	D	Antebrazo drch. 07 - Mano drch. 10	D
Antebrazo izq. 01 - Mano izq. 05	E	Antebrazo drch. 07 - Mano drch. 11	E
Antebrazo izq. 01 - Mano izq. 06	F	Antebrazo drch. 07 - Mano drch. 12	F
Caso 1603 Antebrazo izq. 02		Caso 1609 Antebrazo drch. 08	
Antebrazo izq. 02 - Mano izq. 02	A	Antebrazo drch. 08 - Mano drch. 08	A
Antebrazo izq. 02 - Mano izq. 03	B	Antebrazo drch. 08 - Mano drch. 09	B
Antebrazo izq. 02 - Mano izq. 01	C	Antebrazo drch. 08 - Mano drch. 07	C
Antebrazo izq. 02 - Mano izq. 04	D	Antebrazo drch. 08 - Mano drch. 10	D
Antebrazo izq. 02 - Mano izq. 05	E	Antebrazo drch. 08 - Mano drch. 11	E
Antebrazo izq. 02 - Mano izq. 06	F	Antebrazo drch. 08 - Mano drch. 12	F
Caso 1604 Antebrazo izq. 03		Caso 1610 Antebrazo drch. 09	
Antebrazo izq. 03 - Mano izq. 03	A	Antebrazo drch. 09 - Mano drch. 09	A
Antebrazo izq. 03 - Mano izq. 01	B	Antebrazo drch. 09 - Mano drch. 10	B

Antebrazo izq. 03 - Mano izq. 02	C	Antebrazo drch. 09 - Mano drch. 07	C
Antebrazo izq. 03 - Mano izq. 04	D	Antebrazo drch. 09 - Mano drch. 08	D
Antebrazo izq. 03 - Mano izq. 05	E	Antebrazo drch. 09 - Mano drch. 11	E
Antebrazo izq. 03 - Mano izq. 06	F	Antebrazo drch. 09 - Mano drch. 12	F
Caso 1605 Antebrazo izq. 04		Caso 1611 Antebrazo drch. 10	
Antebrazo izq. 04 - Mano izq. 04	A	Antebrazo drch. 10 - Mano drch. 10	A
Antebrazo izq. 04 - Mano izq. 05	B	Antebrazo drch. 10 - Mano drch. 07	B
Antebrazo izq. 04 - Mano izq. 01	C	Antebrazo drch. 10 - Mano drch. 08	C
Antebrazo izq. 04 - Mano izq. 02	D	Antebrazo drch. 10 - Mano drch. 09	D
Antebrazo izq. 04 - Mano izq. 03	E	Antebrazo drch. 10 - Mano drch. 11	E
Antebrazo izq. 04 - Mano izq. 06	F	Antebrazo drch. 10 - Mano drch. 12	F
Caso 1606 Antebrazo izq. 05		Caso 1612 Antebrazo drch. 11	
Antebrazo izq. 05 - Mano izq. 05	A	Antebrazo drch. 11 - Mano drch. 11	A
Antebrazo izq. 05 - Mano izq. 06	B	Antebrazo drch. 11 - Mano drch. 12	B
Antebrazo izq. 05 - Mano izq. 01	C	Antebrazo drch. 11 - Mano drch. 07	C
Antebrazo izq. 05 - Mano izq. 02	D	Antebrazo drch. 11 - Mano drch. 08	D
Antebrazo izq. 05 - Mano izq. 03	E	Antebrazo drch. 11 - Mano drch. 09	E
Antebrazo izq. 05 - Mano izq. 04	F	Antebrazo drch. 11 - Mano drch. 10	F
Caso 1607 Antebrazo izq. 06		Caso 1613 Antebrazo drch. 12	
Antebrazo izq. 06 - Mano izq. 06	A	Antebrazo drch. 12 - Mano drch. 12	A
Antebrazo izq. 06 - Mano izq. 04	B	Antebrazo drch. 12 - Mano drch. 07	B
Antebrazo izq. 06 - Mano izq. 01	C	Antebrazo drch. 12 - Mano drch. 08	C
Antebrazo izq. 06 - Mano izq. 02	D	Antebrazo drch. 12 - Mano drch. 09	D
Antebrazo izq. 06 - Mano izq. 03	E	Antebrazo drch. 12 - Mano drch. 10	E
Antebrazo izq. 06 - Mano izq. 05	F	Antebrazo drch. 12 - Mano drch. 11	F

Tabla 16: codificación de cada trasplante virtual para el panel de expertos en PowerPoint. *Izq.:* izquierda/o; *Drch.:* derecha/o *Cód.:* código.

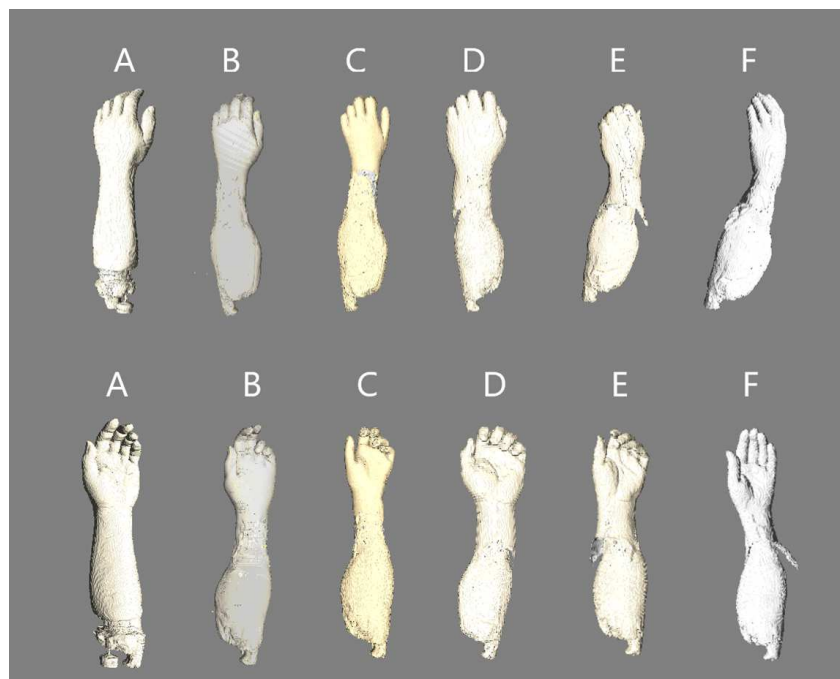


Fig. 34: trasplantes virtuales de las manos izquierdas 02 a 05 al antebrazo izquierdo 01. Visiones dorsal y volar. Extremidad izquierda 01 a la izquierda.

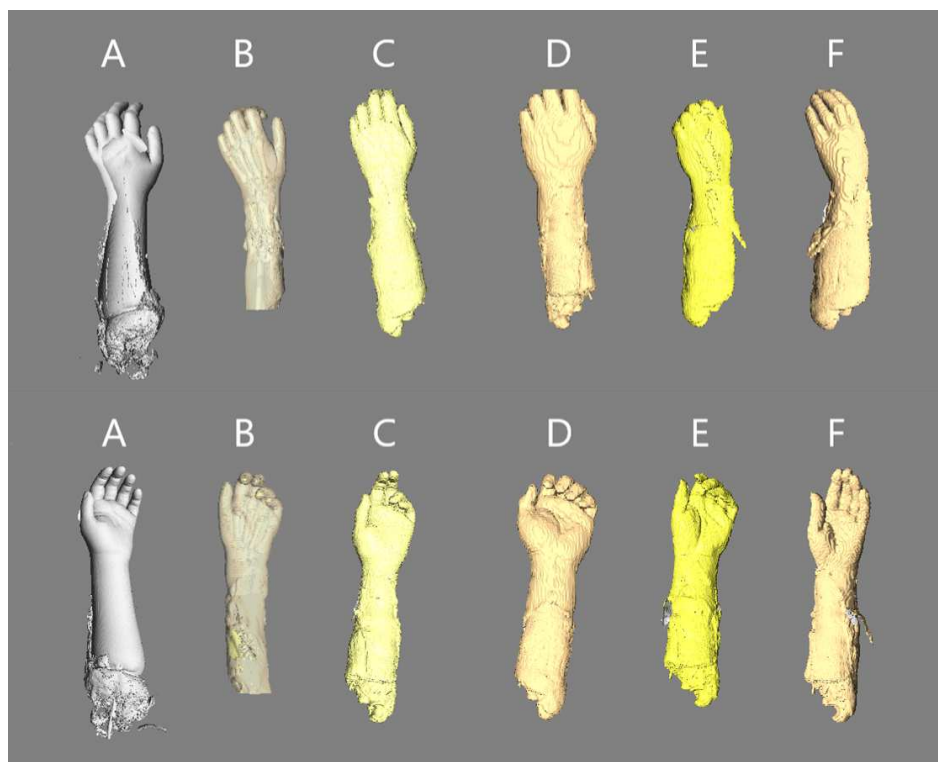


Fig. 35: trasplantes virtuales de las manos izquierdas 01 a 02 y 04 a 06 al antebrazo izquierdo 03. Visiones dorsal y volar. Extremidad izquierda 03 a la izquierda.

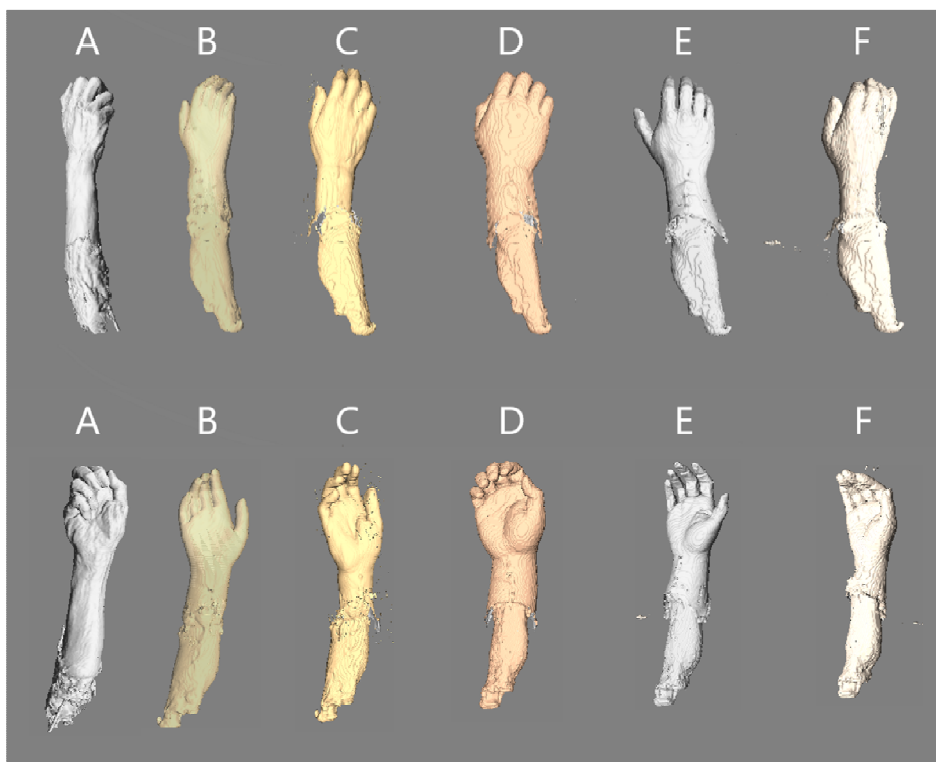


Fig. 36: trasplantes virtuales de las manos derechas 07 y 09 a 12 al antebrazo derecho 08. Visiones dorsal y volar. Extremidad derecha 08 a la izquierda.

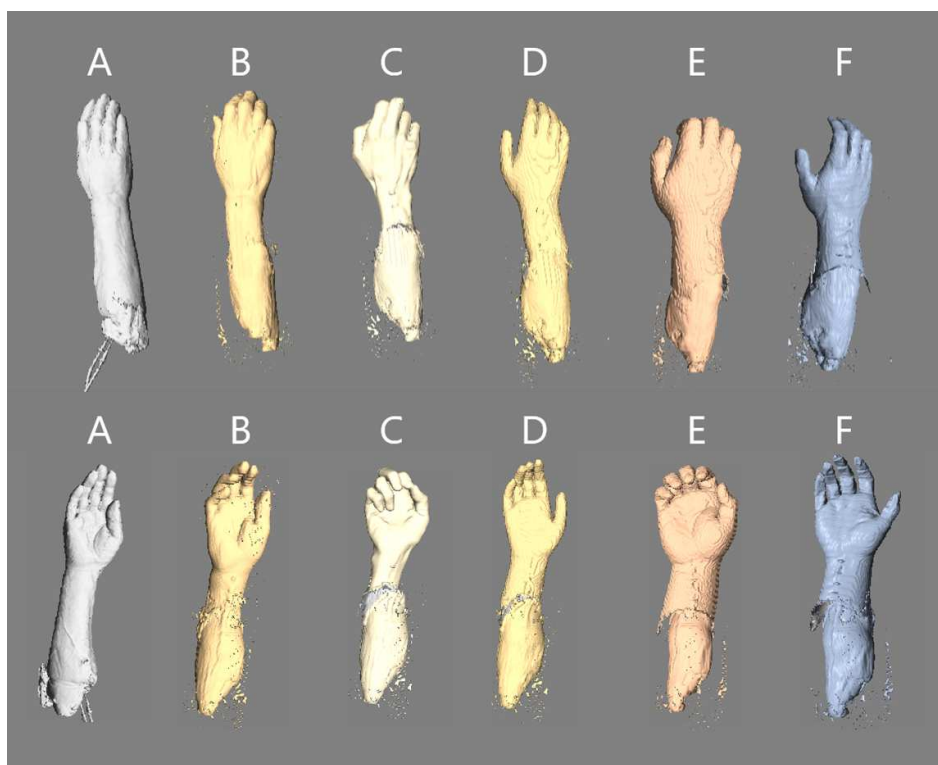


Fig. 37: trasplantes virtuales de las manos derechas 07 a 11 al antebrazo derecho 12. Visiones dorsal y volar. Extremidad izquierda 12 a la izquierda.

A cada uno de los miembros de este panel se le pidió que evaluara el grado de concordancia de los ATC virtuales de cada uno de los 12 antebrazos con cada una de las seis manos de su lateralidad, incluyendo su propia mano original. La valoración se haría subjetivamente en función de los parámetros validados como requisitos para la selección del donante idóneo para un caso, ya expuestos en el apartado 2.2.3. *Selección de donantes*, atendiendo fundamentalmente a criterios anatómicos, morfológicos y volumétricos. Para valorar el grado de concordancia entre el modelo virtual de un antebrazo con el de una mano, se les pidió que lo expresaran de forma numérica con un número de 1 a 5 de la siguiente manera:

- 1: concordancia nula.
- 2: mala concordancia.
- 3: concordancia moderada.
- 4: buena concordancia.
- 5: concordancia perfecta.

Las opiniones de los expertos se recogieron en un cuestionario físico en papel (Anexo V). Posteriormente se sumaron las 10 puntuaciones para cada una de las 72 figuras.

En segundo lugar, se planteó un estudio para valorar la relación existente entre el método de selección de donantes predominante hoy en día entre los diferentes protocolos, la valoración subjetiva de las similitudes anatómico-morfológicas entre donante y receptor, con técnicas más refinadas como las que se plantean en este proyecto, adoptadas del protocolo UCLA. Se definieron dos variables cuantitativas continuas:

- Por un lado, la primera variable fue la suma de las puntuaciones de los 10 observadores para cada trasplante virtual.
- Por otro, la segunda variable fue la diferencia de las 11 mediciones de la UCLA entre la extremidad de la mano trasplantada y del antebrazo trasplantado: fue obtenida calculando la diferencia en términos absolutos entre las medias de las mediciones obtenidas por el método analógico de superficie en cadáver. Como se explicará en 5.1.5.1. *Análisis de fiabilidad y concordancia, validación y reproducibilidad del método de medida*, se eligieron las medias de este método de medida y no cualquiera de los otros dos, tras comprobar una concordancia excelente entre los tres observadores y entre los tres métodos de medida.

Por ejemplo, para el trasplante de la mano 04 al antebrazo 06 para valorar *“Diámetro de la muñeca”*: la primera variable sería la suma de las puntuaciones que los 10 observadores dieran al trasplante virtual de la mano 04 al antebrazo 06, y la segunda, la diferencia absoluta entre la media de los tres observadores de la variable *“Diámetro de la muñeca”* por el método analógico de superficie en la extremidad 04 y 06.

Dadas dos variables cuantitativas continuas, el estudio estadístico escogido fue la correlación. Para conocer si las variables estudiadas siguen la normalidad se aplicaría el test de Kolmogorov-Smirnov. Tras realizar este test, si siguieran la normalidad, serían analizadas estadísticamente mediante el test paramétrico de la correlación de Pearson, mientras que si no siguiesen la normalidad serían analizadas estadísticamente con el test no paramétrico de la Rho de Spearman.

5-RESULTADOS:

5.1- Resultados de la fase preclínica experimental:

5.1.1. Resultados del protocolo experimental:

El periodo de disección quirúrgica y alotrasplante cadavérico tuvo lugar en el quirófano experimental del IBIS entre agosto de 2015 y febrero de 2016. Se realizaron en total 12 simulacros de extracción y otros 12 de alotrasplante, respetando el criterio de lateralidad, generando un total de 24 experimentos quirúrgicos: 12 disecciones (6 izquierdas y 6 derechas) y 12 alotrasplantes (6 izquierdos y 6 derechos).

Para decidir el orden de disección, se seleccionó una de las 12 piezas por aleatorización por ordenador según sus números de referencia, que resultó ser la F150258, correspondiente a una extremidad izquierda, y que pasaría a nombrarse como "Extremidad izquierda 01". A continuación, se diseccionarían las piezas siguiendo el orden de la lista de números de referencia proporcionada por la empresa suministradora, quedando el orden de disección de la siguiente manera con las extremidades referenciadas por su número de orden tras la primera (Fig. 38):

- Extremidad izquierda con número de referencia F150258: extremidad 01.
- Extremidad izquierda con número de referencia F150007: extremidad 02.
- Extremidad izquierda con número de referencia F150573: extremidad 03.
- Extremidad izquierda con número de referencia F141161: extremidad 04.
- Extremidad izquierda con número de referencia F120807: extremidad 05.
- Extremidad izquierda con número de referencia F140469: extremidad 06.
- Extremidad derecha con número de referencia F141111: extremidad 07.
- Extremidad derecha con número de referencia F150007: extremidad 08.
- Extremidad derecha con número de referencia F150573: extremidad 09.
- 10º. Extremidad derecha con número de referencia F141161: extremidad 10.
- 11º. Extremidad derecha con número de referencia F120807: extremidad 11.
- 12º. Extremidad derecha con número de referencia F140469: extremidad 12.



Fig. 38: extremidad izquierda 01, nótese la placa metálica con referencia F150258.

Como se indicó previamente, el protocolo se diseñó para que cada extremidad sirviera de donante y de receptor. Para ello, cada nueva mano donante disecada sería trasplantada al antebrazo de la pieza anterior, generando un total final de 24 experimentos (Figs. 39-41). Con todos los criterios anteriormente expuestos se elaboró el protocolo experimental con la siguiente secuencia:

- Experimento 1: disección extremidad 01: obtención de mano y antebrazo 01.
- Experimento 2: disección extremidad 02: obtención de mano y antebrazo 02.
- Experimento 3: trasplante de mano 02 a antebrazo 01.
- Experimento 4: disección extremidad 03: obtención de mano y antebrazo 03.
- Experimento 5: trasplante de mano 03 a antebrazo 02.
- Experimento 6: disección extremidad 04: obtención de mano y antebrazo 04.
- Experimento 7: trasplante de mano 04 a antebrazo 03.
- Experimento 8: disección extremidad 05: obtención de mano y antebrazo 05.
- Experimento 9: trasplante de mano 05 a antebrazo 04.
- Experimento 10: disección extremidad 06: obtención de mano y antebrazo 06.
- Experimento 11: trasplante de mano 06 a antebrazo 05.
- Experimento 12: trasplante de mano 01 a antebrazo 06.
- Experimento 13: disección extremidad 07: obtención de mano y antebrazo 07.
- Experimento 14: disección extremidad 08: obtención de mano y antebrazo nº8.
- Experimento 15: trasplante de mano 08 a antebrazo 07.
- Experimento 16: disección extremidad 09: obtención de mano y antebrazo 09.
- Experimento 17: trasplante de mano 09 a antebrazo 08.
- Experimento 18: disección extremidad 10: obtención de mano y antebrazo 10.
- Experimento 19: trasplante de mano 10 a antebrazo 09.
- Experimento 20: disección extremidad 11: obtención de mano y antebrazo 11.
- Experimento 21: trasplante de mano 11 a antebrazo 10.
- Experimento 22: disección extremidad 12: obtención de mano y antebrazo 12.
- Experimento 23: trasplante de mano 12 a antebrazo 11.
- Experimento 24: trasplante de mano 07 a antebrazo 12.

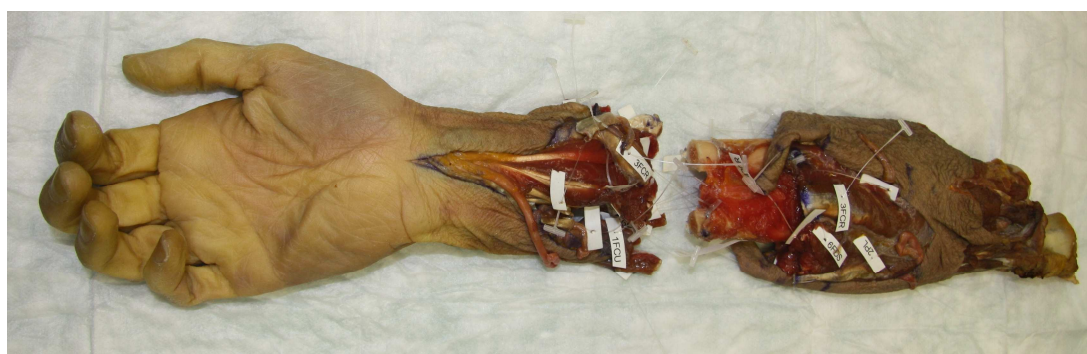


Fig. 39: disección extremidad derecha 08: donante de mano 08 para antebrazo derecho 07, y antebrazo receptor de mano derecha 09.

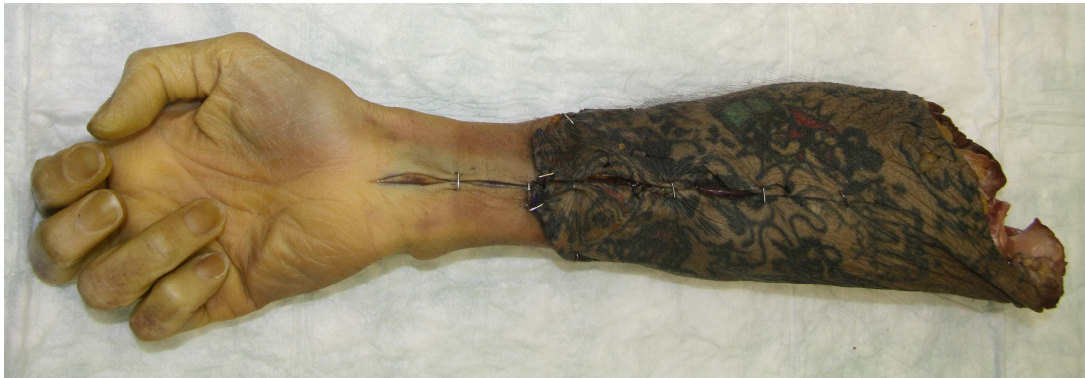


Fig. 40: ATC de mano derecha 08 a antebrazo derecho 07.

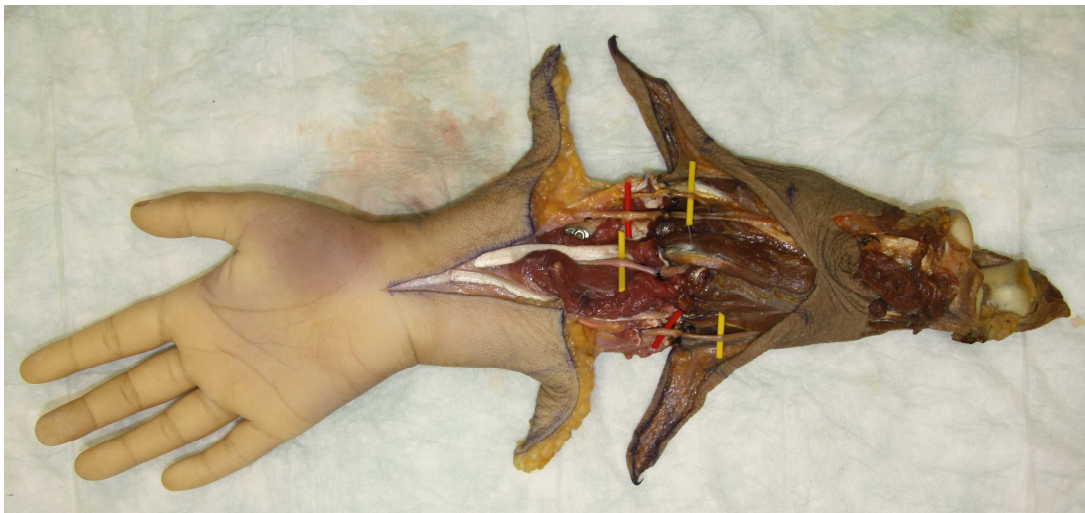


Fig. 41: ATC de mano derecha 09 a antebrazo derecho 08.

Por último, se elaboró un calendario asignando los 24 experimentos a un total de 14 días de quirófano experimental. En primer lugar, se disecaron y trasplantaron las extremidades izquierdas, y en segundo lugar las derechas. Para optimizar el tiempo en el quirófano experimental, se programaron dos experimentos por día cuando fuese posible. No fue posible cuando la pieza disecada era la primera de la serie de cada lado (experimentos 1 y 13) puesto que no se disponía aún de un antebrazo receptor para la mano disecada, ni tampoco en los experimentos 12 y 24, que cerraban las series de cada lado trasplantando la primera mano de la serie (manos izquierda 01 y derecha 07) a los antebrazos finales (antebrazos izquierdo 06 y derecho 12 respectivamente). El calendario se distribuyó así:

- Día 1: experimento 1. Disección de extremidad izquierda 01: obtención de mano y antebrazo 01.
- Día 2: experimentos 2 y 3.
 - Disección de extremidad izquierda 02: obtención de mano y antebrazo 02.

- Trasplante 1: mano izquierda 02 a antebrazo izquierdo 01.
- Día 3: experimentos 4 y 5.
 - Disección de extremidad izquierda 03: obtención de mano y antebrazo 03.
 - Trasplante 2: mano izquierda 03 a antebrazo izquierdo 02.
- Día 4: experimentos 6 y 7.
 - Disección de extremidad izquierda 04: obtención de mano y antebrazo 04.
 - Trasplante 3: mano izquierda 04 a antebrazo izquierdo 03.
- Día 5: experimentos 8 y 9.
 - Disección de extremidad izquierda 05: obtención de mano y antebrazo 05.
 - Trasplante 4: mano izquierda 05 a antebrazo izquierdo 04.
- Día 6: experimentos 10 y 11.
 - Disección de extremidad izquierda 06: obtención de mano y antebrazo 06.
 - Trasplante 5: mano izquierda 06 a antebrazo izquierdo 05.
- Día 7: experimento 12. Trasplante 6: mano izquierda 01 a antebrazo izquierdo 06.
- Día 8: experimento 13. Disección de extremidad derecha 07: obtención de mano y antebrazo 07.
- Día 9: experimentos 14 y 15.
 - Disección de extremidad derecha 08: obtención de mano y antebrazo 08.
 - Trasplante 7: mano derecha 08 a antebrazo derecho 07.
- Día 10: experimentos 16 y 17.
 - Disección de extremidad derecha 09: obtención de mano y antebrazo 09.
 - Trasplante 8: mano derecha 09 a antebrazo derecho 08.
- Día 11: experimentos 18 y 19.
 - Disección de extremidad derecha 10: obtención de mano y antebrazo 10.
 - Trasplante 9: mano derecha 10 a antebrazo derecho 09.
- Día 12: experimentos 20 y 21.
 - Disección de extremidad derecha 11: obtención de mano y antebrazo 11.
 - Trasplante 10: mano derecha 11 a antebrazo derecho 10.
- Día 13: experimentos 22 y 23.
 - Disección de extremidad derecha 12: obtención de mano y antebrazo 12.
 - Trasplante 11: mano derecha 12 a antebrazo derecho 11.
- Día 14: experimento 24. Trasplante 12: mano derecha 07 a antebrazo derecho 12.

5.1.2. Resultados de la fabricación de los biomodelos:

Antes de cada una de las 12 disecciones, cada extremidad en cuestión fue transferida a un frigorífico a 5°C en el que permaneció 48h para su descongelación. Una vez descongelada, se localizó y canalizó la arteria humeral en la fosa antecubital proximal a su división en arterias cubital y radial, con un Abbocath-T® (Hospira Venisystems, Lake Forest, IL, EE.UU) de 18G. Se comprobó la permeabilidad arteriovenosa de cada espécimen infundiendo 50 mililitros de suero salino fisiológico 0,9% por la arteria canulada, observando la salida del mismo por las venas del sistema venoso superficial subcutáneo, así como el incremento de turgencia de los tejidos blandos del antebrazo y la mano.

Una vez comprobada y con la arteria aún canulada sin retirar el Abbocath-T®, se instauró un torniquete lo más proximalmente posible en el antebrazo con un compresor de goma convencional para extracción sanguínea. Acto seguido se realizó un angioTAC de la pieza desde el olecranon a la punta de los dedos (Fig. 42) en un escáner General Electric Light-Speed 16 (General Electric Company, Fairfield, Conn, EE.UU.), con cortes de 1 mm y con una duración total de 30 segundos, previa infusión de 50 mililitros de contraste radiológico iodado (Ultravist® 300mg/ml, Bayer, Alemania) por la arteria humeral. Una vez finalizado todo el proceso, se devolvió cada espécimen al frigorífico a 5°C para su conservación hasta la disección 24h después.

Para la clasificación y correcta correlación de cada angioTAC con su espécimen cadavérico correspondiente, cada uno de ellos recibió un código identificador: en el enunciado de cada experimento, se identifica la posición del Caso en el conjunto de casos analizados con VirSSPA en el HUVR, la lateralidad y número ordinal del espécimen dentro de la serie de experimentos (cada número ordinal se corresponde con un número de serie que identifica a cada pieza, según lo expuesto en la sección 5.1.1. *Resultados del protocolo experimental*), y la fecha de la realización del TAC:

- Caso 1263, mano izquierda 01: 12-08-2015.
- Caso 1264, mano izquierda 02: 19-08-2015.
- Caso 1270, mano izquierda 03: 1-09-2015.
- Caso 1294, mano izquierda 04: 1-12-2015.
- Caso 1302, mano izquierda 05: 15-12-2015.
- Caso 1316, mano izquierda 06: 22-12-2015.
- Caso 1319, mano derecha 07: 5-1-2016.
- Caso 1321, mano derecha 08: 12-1-2016.
- Caso 1329, mano derecha 09: 20-1-2016.
- Caso 1337, mano derecha 10: 29-1-2016.
- Caso 1344, mano derecha 11: 2-2-2016.
- Caso 1391, mano derecha 12: 12-2-2016.

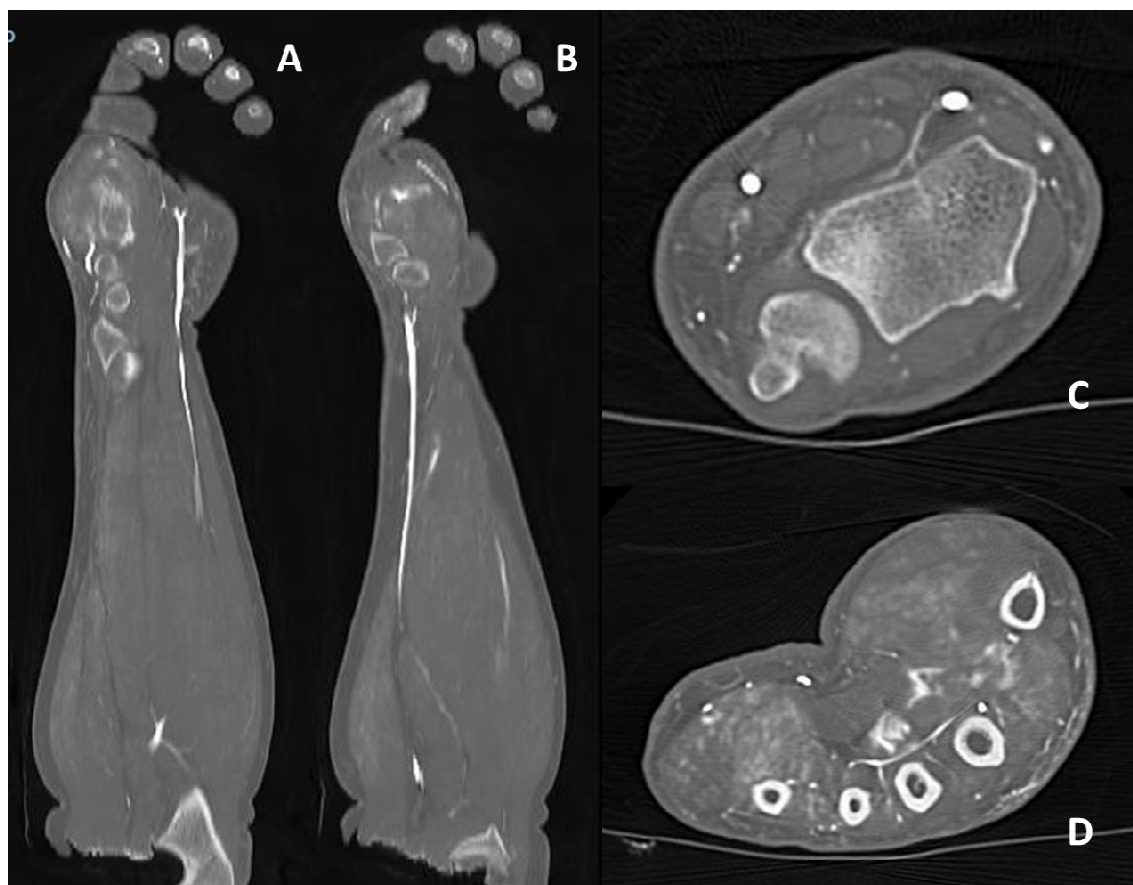


Fig. 42: imágenes representativas de los TAC realizados en esta fase del estudio, espécimen mano derecha 10 (Caso 1337). A-B) se aprecian arterias cubital y radial respectivamente; C) arterias radial y cubital a nivel de la articulación radiocubital distal; D) arco palmar profundo.

5.1.2.1. Generación de modelos virtuales tridimensionales mediante VirSSPA y archivos DICOM de estudios TAC:

Se obtuvieron los archivos DICOM de los TAC con contraste realizados a los 12 especímenes antes de las disecciones del Sistema de Información Radiológica del HUVR (PACS de Radiología), archivos 2D. Mediante VirSSPA, se realizó su procesamiento y segmentación para descartar las regiones que no fuesen de interés (como por ejemplo, la camilla del TAC), y posteriormente, su reconstrucción tridimensional. Se obtuvieron modelos 3D de cada una de las extremidades a escala 1:1 del hueso, sistema vascular, partes blandas y piel (Figs. 43-44). Esta segmentación de los tejidos se realizó en función de la densidad radiológica relativa de cada tejido en cada espécimen de forma manual mediante VirSSPA. El tiempo medio de segmentación de cada espécimen fue de aproximadamente 45 minutos.

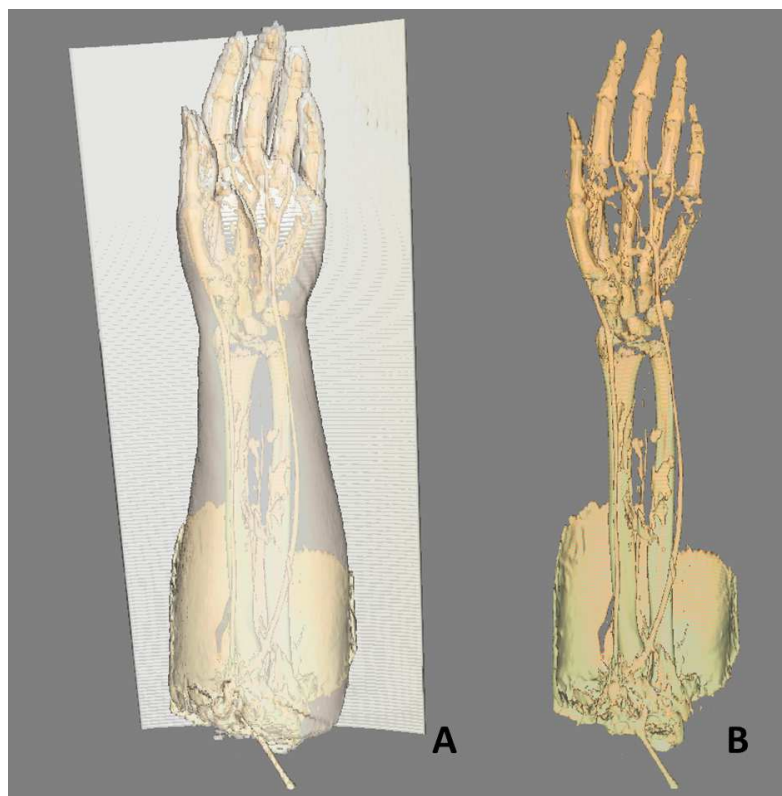


Fig. 43: procesado del modelo 3D de la extremidad izquierda 05 creado a partir de archivos DICOM de TAC. A) tejidos segmentados, se ve la piel y por transparencia los huesos y el sistema arterial; B) eliminación del "ruido", en este caso la camilla del escáner.

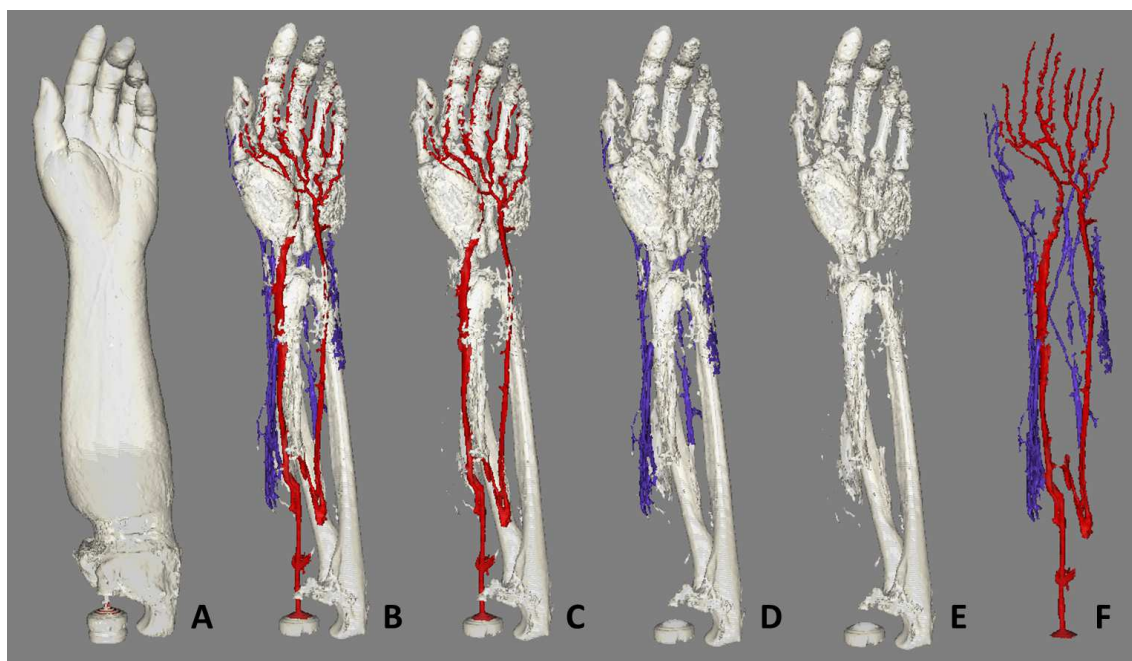


Fig. 44: segmentación del modelo 3D de la extremidad izquierda 01 creado a partir de archivos DICOM de TAC. A) piel; B) huesos y sistema vascular; C) huesos y sistema arterial; D) huesos y sistema venoso; E) huesos; F) árbol arteriovenoso.

5.1.2.2. Generación de registros fotográficos y de modelos virtuales tridimensionales mediante escáner de superficie:

Antes de realizar cada disección, se le realizó un registro fotográfico (Figs. 45-47) de cada extremidad en el quirófano experimental, tanto por su cara dorsal como por su cara volar.

Al conjunto de fotos, escaneado y reconstrucciones 3D se les codificó con un número según su orden en el Servidor donde se almacenan las reconstrucciones de VirSSPA, y con la fecha en la que se creó la reconstrucción:

- Caso 1263 extremidad izquierda 01: 12-08-2015.
- Caso 1264 extremidad izquierda 02: 19-08-2015.
- Caso 1270 extremidad izquierda 03: 1-09-2015.
- Caso 1294 extremidad izquierda 04: 1-12-2015.
- Caso 1302 extremidad izquierda 05: 15-12-2015.
- Caso 1316 extremidad izquierda 06: 22-12-2015. Dorsal y volar.
- Caso 1319 extremidad derecha 07: 5-1-2016.
- **Fig. 45:** caso 1321 extremidad derecha 08: 12-1-2016. Dorsal y volar.



- Caso 1329 mano derecha 09: 20-1-2016.
- **Fig. 46:** caso 1337 mano derecha 10: 29-1-2016. Dorsal y volar.



- Caso 1344 mano derecha 11: 2-2-2016.
- **Fig. 47:** caso 1391 mano derecha 12: 12-2-2016. Dorsal y volar.



Una vez tomadas las fotografías, también se les realizó el escáner de superficie. El modelo de escáner de superficie utilizado fue el Artec MH®, que utiliza una fuente de luz blanca estructurada. Cada escáner requirió entre 2-3 minutos, obteniendo entre 80-120 imágenes parciales por pieza (Fig. 48). Todos los escaneados de superficie realizados se llevaron a cabo con la misma máquina, que generó modelos en formato .obj a partir de las imágenes tomadas durante el escaneado.

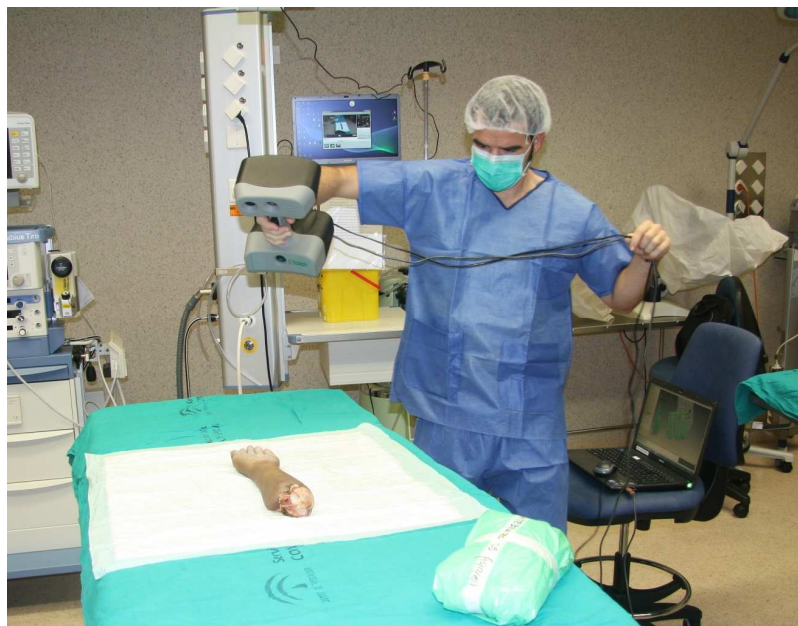


Fig. 48: procedimiento de escaneado de superficie de extremidad cadavérica con el Artec MH, en el quirófano experimental del IBIS.

Se procedió al procesamiento de las mismas mediante CAD con el software nativo del escáner para fusionar todas las tomas en una sola malla 3D, a través de la unión de puntos mediante un mallado de elementos triangulares, generando un árbol recubridor o HSF (*Homological Spanning Forest*), tal y como se describe en apartados anteriores. En esta malla se eliminó toda aquella superficie que carecía de interés (segmentación). También se rellenaron huecos que aparecían en la malla y se corrigieron ruido y superficies rugosas. Una vez procesada la imagen en el software Artec, se generó un archivo .stl para que pudiese ser exportado a impresoras 3D.

En caso de que apareciese algún tipo de error en la anatomía o que hubiese alguna zona que no se hubiera podido escanear, el modelo se corrigió mediante un software de modelado virtual (Meshmixer, Autodesk) de forma que se obtuvieron modelos lo más fieles posible a la realidad.

La dificultad de la obtención de imágenes 3D con el escáner de superficie en el caso de las extremidades superiores es la necesidad de realizar al menos dos capturas de cada extremidad, que luego deben unirse haciendo coincidir los puntos comunes mediante el software informático del propio escáner, lo que hace imprescindible que no se produzcan cambios en, por ejemplo, el grado de flexión de los dedos o de la muñeca, lo que provocaría artefactos en la reconstrucción tridimensional realizada a partir de esta tecnología.

A esta dificultad hubo que añadir que la luz fue incapaz de definir con precisión aquellos espacios estrechos, como por ejemplo los espacios interdigitales, donde no puede penetrar y ser reflejada de nuevo hasta el escáner. Estos dos factores motivaron que fuese imposible hacer modelos 3D precisos del 100% de la anatomía de los especímenes con el escáner de superficie (Fig. 49A-B).

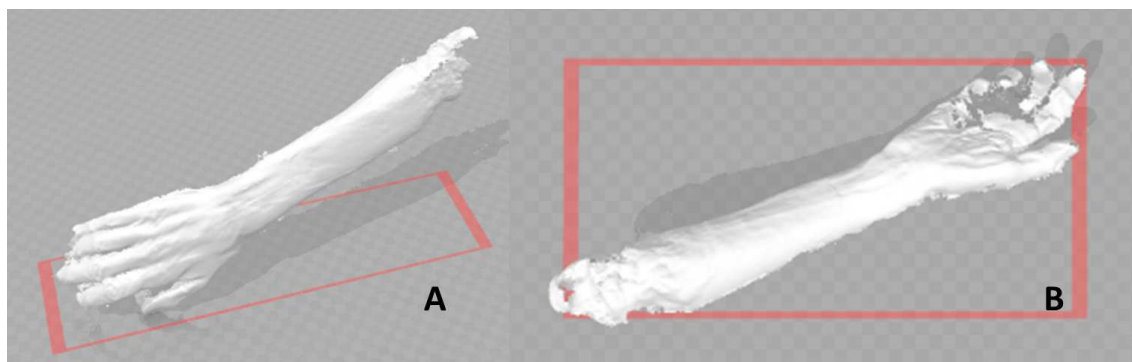


Fig. 49: reconstrucción 3D del escáner de superficie de la extremidad derecha 08 por su cara dorsal (A) y volar (B). Nótese la dificultad en definir espacios estrechos como los interdigitales o la superficie palmar bajo los dedos, donde la luz no penetra.

5.1.3. Resultado del diseño y fabricación de prótesis a medida escala 1:1 mediante impresión 3D para reconstrucción del donante:

La fabricación de prótesis a medida para reconstrucción del donante se realizó a partir de los modelos 3D virtuales obtenidos mediante VirSSPA con los archivos DICOM de los angioTAC. Se tomó como referencia la cobertura cutánea segmentada del resto de la pieza. Por el contrario, las imágenes 3D de los escaneados de superficie no se pudieron utilizar porque no tenían la resolución suficiente para obtener unos modelos de calidad.

Estos ficheros 3D fueron procesados con los softwares Artec y Meshmixer, y posteriormente convertidos en ficheros .stl, aptos para impresión, previo procesado con el software de laminado Cura de la propia impresora 3D. Los archivos .stl se grabaron en una tarjeta de memoria SD y se cargaron en la impresora para su fabricación.

La impresora 3D BQ Witbox 1, de tecnología FDM, fabricó las epítesis mediante adición de capas de poliuretano de 0,4 mm de diámetro, de un color similar a la piel humana de raza blanca, con un espesor de pared de 1,5 mm, huecas en su interior para ser flexibles al tacto y disminuir el tiempo de impresión. El tiempo de impresión fue 5,5-14,5 h. Esta variabilidad se debió al tamaño de las piezas, que mostraron grandes diferencias entre unos casos y otros.

Una vez finalizada la impresión, dio comienzo el refinamiento de las prótesis para mejorar el resultado final. La superficie se pulió con una fresadora eléctrica portando una fresa de piedra de grano fino, para darle un acabado superficial suave similar al de la piel, sin irregularidades. También se corrigieron todos aquellos fallos que se hubieran podido producir durante el proceso de impresión, como poros o acumulaciones de material en zonas no deseadas.

Una vez que finalizó el procesado de cada pieza, se realizaron fotografías para el almacenamiento en la base de datos del proyecto y su posterior publicación o difusión científica.

Como ya se ha descrito, se fabricaron las correspondientes férulas de termoplástico para el acople de cada prótesis reconstructiva. Ambas fueron fijadas con cinta

adhesiva. A continuación, se presentan ejemplos de los registros fotográficos de trasplantes, así como de antebrazos donantes reconstruidos:

- Caso 1269, trasplante de mano izquierda 02 a antebrazo izquierdo 01: ATC de manos nº1, experimento nº3, 26-08-2015 (Fig. 50).



Fig. 50: trasplante de mano 02 a antebrazo 01 (visiones dorsal A, y volar B). Antebrazo 02 reconstruido con prótesis de poliuretano (visiones dorsal C, y volar D) antes de servir como receptor de la mano 01. Adaptación de ambos con férula de termoplástico.

- Caso 1299, trasplante de mano izquierda 03 a antebrazo izquierdo 02: ATC de manos nº3, experimento nº7, 9-12-2015 (Fig. 51).

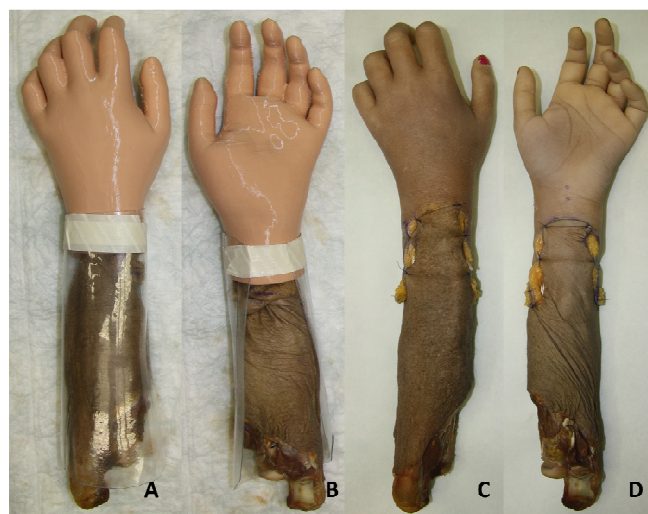


Fig. 51: antebrazo 02 reconstruido con prótesis de poliuretano (visiones dorsal A, y volar B) antes de servir como receptor de la mano 03. Adaptación de

ambos con férula de termoplástico. ATC de mano 03 a antebrazo 02 (visiones dorsal C, y volar D).

- Caso 1315, trasplante de mano izquierda 05 a antebrazo izquierdo 04: ATC de manos nº4, experimento nº9, 15-12-2015 (Fig. 52).

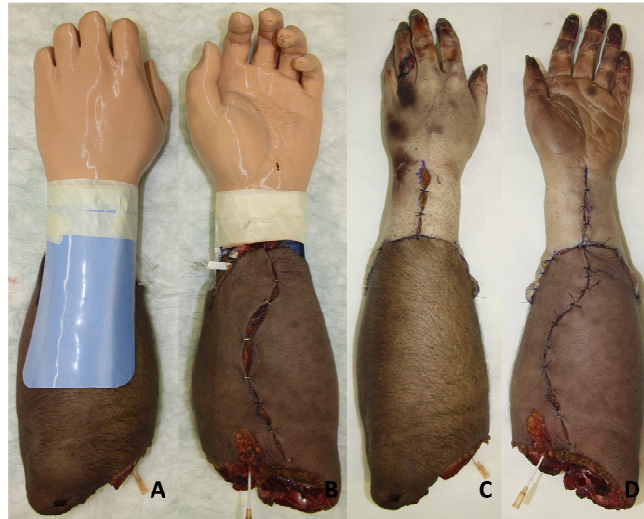


Fig. 52: antebrazo 04 reconstruido con prótesis de poliuretano (visiones dorsal A, y volar B) antes de servir como receptor de la mano 05. Adaptación de ambos con férula de termoplástico. ATC de mano 05 a antebrazo 04 (visiones dorsal C, y volar D).

- Caso 1317, trasplante de mano izquierda 06 a antebrazo izquierdo 05: ATC de manos nº5, experimento nº11, 22-12-2015 (Fig. 53).

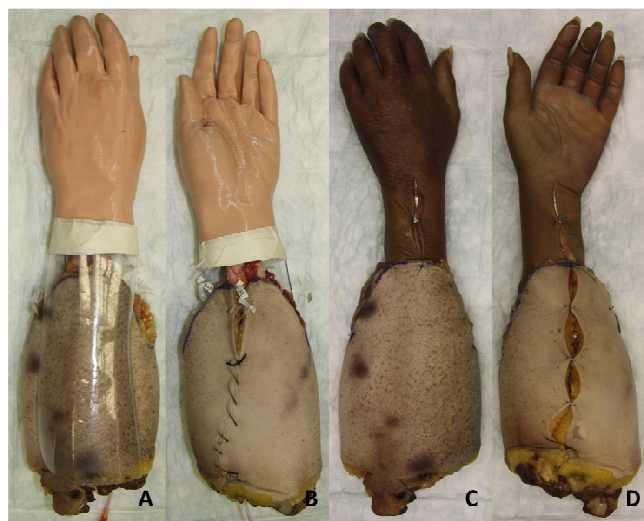


Fig. 53: antebrazo 05 reconstruido con prótesis de poliuretano (visiones dorsal A, y volar B) antes de servir como receptor de la mano 06. Adaptación de

ambos con férula de termoplástico. ATC de mano 06 a antebrazo 05 (visiones dorsal C, y volar D).

- Caso 1318, trasplante de mano izquierda 04 a antebrazo izquierdo 06: ATC de manos nº6, experimento nº12, 4-01-2016 (Fig. 54).

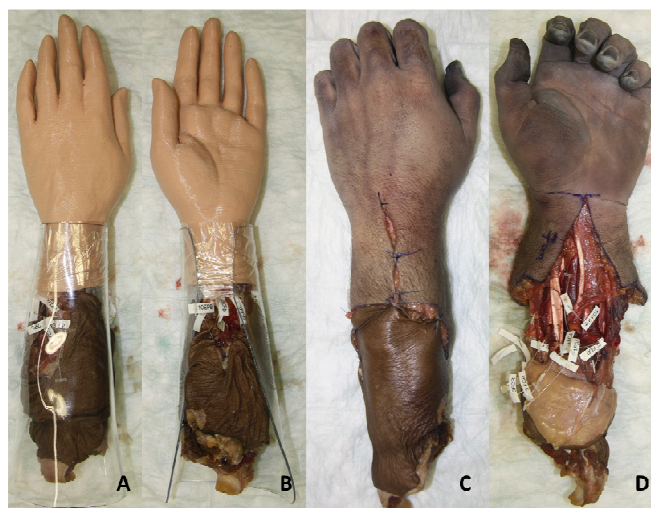


Fig. 54: antebrazo 06 reconstruido con prótesis de poliuretano (visiones dorsal A, y volar B) antes de servir como receptor de la mano 04. Adaptación de ambos con férula de termoplástico. ATC de mano 04 a antebrazo 06 (visiones dorsal C, y volar D).

- Caso 1330, trasplante de mano derecha 09 a antebrazo derecho 08: ATC de manos nº8, experimento nº17, 20-01-2016 (Fig. 55).

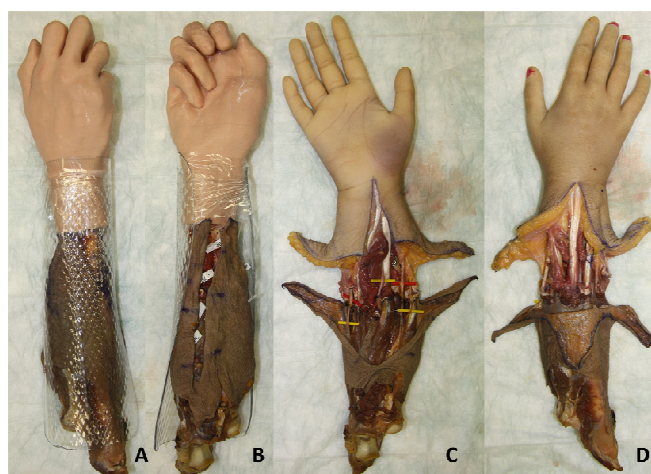


Fig. 55: antebrazo 08 reconstruido con prótesis de poliuretano (visiones dorsal A, y volar B) antes de servir como receptor de la mano 09. Adaptación de ambos con férula de termoplástico. ATC de mano 09 a antebrazo 08 (visiones dorsal C, y volar D).

- Caso 1403, trasplante de mano derecha 07 a antebrazo derecho 12: ATC de manos nº12, experimento nº24, 16-02-2016 (Fig. 56).

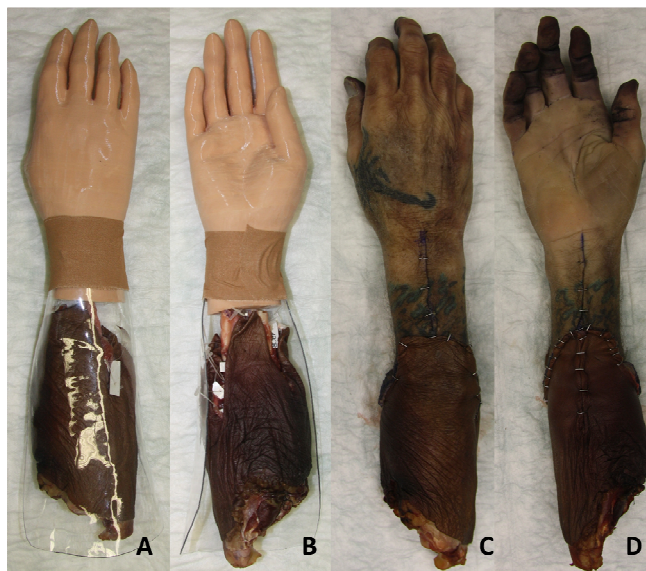


Fig. 56: antebrazo 12 reconstruido con prótesis de poliuretano (visiones dorsal A, y volar B), antes de servir como receptor de la mano 07. Adaptación de ambos con férula de termoplástico. ATC de mano 07 a antebrazo 12 (visiones dorsal C, y volar D).

5.1.4. Resultados de evaluación y medición de las variables de interés:

Para valorar la precisión de las reconstrucciones 3D y de sus impresiones digitales se compararon los resultados de las variables topográficas que describen cada espécimen, con los obtenidos mediante simulación en el biomodelo virtual y sus correspondientes medidas en las impresiones de las réplicas analógicas 3D.

Las mediciones de los 11 ítems correspondientes al protocolo UCLA (39) se realizaron en cada pieza tanto en los especímenes reales, como en los modelos virtuales 3D de los mismos, así como en las prótesis de poliuretano de reconstrucción del donante. En todos los casos, las medidas se tomaron por tres observadores independientes.

Las medidas de superficie del protocolo UCLA en los especímenes reales fueron tomadas en milímetros de manera analógica por tres observadores diferentes. Los resultados fueron los siguientes:

EXTRE- MIDAD	MUÑ E-CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑ E-CA	ESTIL . - OLÉC .
1											
OBS. 1	179	119	52	77	68	75	63	89	232	163	268

<i>OBS. 2</i>	180	120	56	85	70	71	66	81	232	160	272
<i>OBS. 3</i>	181	121	55	82	69	72	70	88	232	165	272
2											
<i>OBS. 1</i>	180	127	51	60	69	55	52	85	196	146	236
<i>OBS. 2</i>	180	130	58	62	70	62	61	87	195	140	237
<i>OBS. 3</i>	180	135	57	64	70	63	55	80	192	143	232
3											
<i>OBS. 1</i>	167	111	51	69	62	56	54	82	200	150	230
<i>OBS. 2</i>	168	117	51	70	63	57	54	74	205	156	230
<i>OBS. 3</i>	169	112	51	71	59	60	55	82	208	150	230
4											
<i>OBS. 1</i>	196	131	60	86	75	71	70	103	253	179	294
<i>OBS. 2</i>	190	142	69	70	72	73	69	94	271	196	311
<i>OBS. 3</i>	196	133	63	96	73	54	69	95	263	191	296
5											
<i>OBS. 1</i>	162	113	49	69	60	57	57	88	221	161	260
<i>OBS. 2</i>	162	107	48	62	62	52	53	79	207	157	255
<i>OBS. 3</i>	158	113	53	66	61	53	54	83	212	157	261
6											
<i>OBS. 1</i>	159	108	53	68	63	55	52	82	185	129	217
<i>OBS. 2</i>	153	108	52	69	62	54	52	85	187	134	211
<i>OBS. 3</i>	153	106	57	62	63	54	53	86	177	124	223
7											
<i>OBS. 1</i>	171	115	53	76	60	60	50	84	208	143	255
<i>OBS. 2</i>	171	121	53	74	65	57	51	75	182	140	245
<i>OBS. 3</i>	171	117	53	73	60	57	50	81	190	147	260
8											
<i>OBS. 1</i>	180	128	57	59	66	47	49	85	189	130	240
<i>OBS. 2</i>	180	122	58	63	69	50	54	84	178	131	236
<i>OBS. 3</i>	170	120	60	58	67	54	48	83	171	126	240
9											
<i>OBS. 1</i>	162	113	50	65	64	57	56	84	208	142	227
<i>OBS. 2</i>	162	110	53	65	64	58	51	76	185	145	222
<i>OBS. 3</i>	160	111	43	64	63	51	46	77	190	130	225
10											
<i>OBS. 1</i>	196	133	61	93	73	74	66	101	268	182	291
<i>OBS. 2</i>	196	133	56	84	70	73	69	94	264	186	288
<i>OBS. 3</i>	194	135	60	80	73	75	72	108	252	175	280
11											
<i>OBS. 1</i>	166	110	52	64	62	57	59	93	212	156	260
<i>OBS. 2</i>	165	114	50	56	62	56	55	88	217	154	264
<i>OBS. 3</i>	164	112	52	58	61	56	53	96	211	150	260
12											
<i>OBS. 1</i>	158	111	50	70	62	56	52	77	189	137	217
<i>OBS. 2</i>	151	107	49	63	62	58	55	77	185	132	215
<i>OBS. 3</i>	156	111	51	70	62	52	54	75	184	134	217

Tabla 17: medidas **analógicas** de superficie de los **especímenes** tomadas en mm. por los 3 observadores. *OBS:* observador; *Com:* comisura; *L.:* longitud; \varnothing : diámetro; *Lín:* línea; *Estil.:* estiloides cubital; *Oléc.:* olécranon.

Las medidas de superficie del protocolo UCLA fueron igualmente tomadas en los modelos 3D virtuales de los 12 especímenes generados mediante el programa VirSSPA, por tres observadores diferentes. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

EXTRE- MIDAD	MUÑ E-CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑ E-CA	ESTIL - OLÉC
1											
OBS. 1	188,3	126	63,5	72,9	76	70	61,3	86,9	253	177,2	-
OBS. 2	181,9	117,5	58,8	77,7	71,6	72,4	60	87,7	248,6	176,7	-
OBS. 3	180,2	117,7	64	75,3	75	64	63,1	112	281,3	176,3	-
2											
OBS. 1	181,9	119,4	62,3	71,8	66,6	72,5	70,4	78,7	230,2	171,9	-
OBS. 2	176,5	112,5	57,9	62,6	68,7	54	58	85,2	195	163	-
OBS. 3	180	119,1	68,6	68,8	65,5	74,1	65,4	92,5	236,1	163,5	-
3											
OBS. 1	164	107	52	60	56	67	67	74	207	157	-
OBS. 2	160	106	51	70	57	57	52	76	205	155	-
OBS. 3	160	107	50	60	58	67	67	77	204	159	-
4											
OBS. 1	203	142	68	85	72,5	89,5	87	98	283	197	-
OBS. 2	192	130	64	83	73	76	67	96	280	195	-
OBS. 3	213	145	63	80	75	86	91	104	279	198	-
5											
OBS. 1	151,6	97	70,4	62,8	52,2	70,5	62,5	82,4	221	177,7	-
OBS. 2	162	91	49	66	58	57	62	82	213	216	-
OBS. 3	156	94	57	62	56	74	69	85	207	178	-
6											
OBS. 1	165	113,5	57	61,5	63	62	63	72	204	147	-
OBS. 2	161	111	55	61	66	59	62	76	200	142	-
OBS. 3	161	116	53	62	66	61	71	70	190	145	-
7											
OBS. 1	162	101,5	52,5	67,5	52,3	65,4	64,3	80,6	203,3	149,5	-
OBS. 2	163	99,2	58,4	67	54,9	64,4	65,9	81,7	212	148,5	-
OBS. 3	170,4	110,8	62,8	62,1	55,4	66,9	63,7	81,2	205,3	146,5	-
8											
OBS. 1	149,6	73,7	48,1	62,4	54,2	59,7	45,5	78,3	203,1	133,4	-
OBS. 2	177	108	50,7	55,5	48	63	61	71,6	183	133,6	-
OBS. 3	144,4	73,4	66,4	58,7	54,6	63,4	67,2	82,1	206,8	134,7	-
9											
OBS. 1	157,1	96,7	42,1	56,1	57,7	61,7	59,1	72,1	186,5	149,3	-
OBS. 2	176,2	114,6	60,5	61,6	70,7	64,3	65,4	74,4	179,9	153,9	-
OBS. 3	175	114	66,6	62,9	68,8	65,8	64,8	68,5	194,5	160,4	-
10											
OBS. 1	174,5	107,2	51,8	81,4	53	81,5	82,8	100,8	266,7	185,5	-
OBS. 2	174,8	105	58,6	77,3	61,8	79,9	81,3	98,2	252,6	187,8	-
OBS. 3	191,4	114,8	69,1	79,6	57,3	79,5	78,8	89,9	268,4	186,4	-
11											
OBS. 1	169	96,8	56,8	67,6	59	69,1	65,8	82,9	203	171,5	-
OBS. 2	167,1	95,4	52,5	63,4	61,8	63	68,3	75,7	221,6	167,9	-
OBS. 3	172,6	99,6	55,4	62	60,6	67,7	65,4	85,6	212,3	165,9	-
12											
OBS. 1	155	100	55,6	61,6	65	66	63,3	74,8	199	147,6	-
OBS. 2	161	115	60,1	62,5	66,6	65,6	66,1	74,5	201,2	140,6	-
OBS. 3	173,5	117,2	61,8	66,6	65,1	63,8	74,2	63,9	191,6	153,3	-

Tabla 18: medidas **virtuales** de superficie de los **especímenes** tomadas en mm. por los 3 observadores. *OBS*: observador; *Com*: comisura; *L.*: longitud; *Ø*: diámetro; *Lín*: línea; *Estil.*: estiloides cubital; *Oléc.*: olécranon.

Las medidas de superficie del protocolo UCLA en las epítisis fueron tomadas de manera virtual a partir de su archivo stl. Utilizado para generar las prótesis reconstructivas, por tres observadores diferentes. Los resultados fueron:

EXTRE- MIDAD	MUÑ E-CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑ E-CA	ESTIL - OLÉC
1											
OBS. 1	175,9	114,9	60,3	71,8	65,9	59,8	62	97	245,4	172,6	-
OBS. 2	175	118	54	83	68	64	64	99	250	170	-
OBS. 3	173	113	59	71	66	73	62	100	234	173	-
2											
OBS. 1	167	104,8	54,8	66,1	57,8	63,7	56,7	79,7	224,7	151,6	-
OBS. 2	166	108	54	64	66	56	57	79	224	154	-
OBS. 3	166	100	58	66	58	68	64	80	216	152	-
3											
OBS. 1	162	99	51	60	55	67	67	75	210	157	-
OBS. 2	160	103	51	58	61	56	56	72	195	156	-
OBS. 3	160	97	52	60	56	66	68	74	202	156	-
4											
OBS. 1	185	121	56	78,5	54	82	80,1	95,9	270,2	188	-
OBS. 2	190	123	56	81	63	83	78	101	274	190	-
OBS. 3	191	126	64	80	69	57	66	99	277	190	-
5											
OBS. 1	165,1	104,9	52,9	60,8	59,7	60,2	61,9	78,4	214,4	164,9	-
OBS. 2	167	107	49	63	63	43	50	87	220	167	-
OBS. 3	164	100	55	69	60	64	65	82	224	164	-
6											
OBS. 1	163	107	58	62	63	62	61,5	74	196	147	-
OBS. 2	161	113	56	61	66	52	52	81	184	141	-
OBS. 3	160	108	55	61	64	61	59	73	189	144	-
7											
OBS. 1	162,6	106,8	57,8	61,6	62,9	61,6	61,5	74,3	195,8	146,7	-
OBS. 2	172	106,5	60	67,2	52,7	66,1	61,2	81,9	210	147	-
OBS. 3	166,2	107,3	61,2	62,4	53,5	66,3	63,6	77,8	205,8	148,7	-
8											
OBS. 1	132,9	67,5	193,3	59	66	47	49	85	189	130	-
OBS. 2	163,8	107	183,8	63	69	50	54	84	178	131	-
OBS. 3	132,6	83,1	193,3	58	67	54	48	83	171	126	-
9											
OBS. 1	157,1	96,7	42,1	56,1	57,7	61,7	59,1	72,1	186,5	149,3	-
OBS. 2	153,4	100,1	45	55,3	57,6	63,6	60,1	69,2	180,5	148,3	-
OBS. 3	160,1	101,9	47,5	54,5	58,8	60,3	59,1	62,3	181,9	147,3	-
10											
OBS. 1	169,9	109,2	52,8	81	53	81,5	82,8	100,8	266,7	187,1	-
OBS. 2	175,2	106,5	64,9	77,1	63,3	80,1	78,8	92,3	257,8	192,7	-
OBS. 3	182,8	116,3	61,1	79,4	58,1	78,4	85,6	92,6	262,5	185,8	-
11											
OBS. 1	163,6	98,8	50	62,7	60	63,8	67,7	86,1	207,7	166,5	-
OBS. 2	163,2	96,9	56,3	66,9	62,3	61,9	68,9	89,2	212,4	167,4	-
OBS. 3	169,6	104,5	54,3	60,3	59,7	62,7	70	74,9	222,5	164	-
12											
OBS. 1	154,9	97	52,1	55,2	62	58,3	60,6	74,4	192,9	143,4	-

<i>OBS. 2</i>	162,3	111,5	61,5	60,2	63,4	64,6	65,6	73,5	200,1	130,6	-
<i>OBS. 3</i>	159,5	107,8	51,9	54,2	61,9	60	60,1	61,3	186,1	138,4	-

Tabla 19: medidas **virtuales** de superficie de las **epítesis** tomadas en mm. por los 3 observadores. *OBS:* observador; *Com:* comisura; *L.:* longitud; *Ø:* diámetro; *Lín:* línea; *Estil.:* estiloides cubital; *Oléc.:* olécranon.

Otra variable que se registró y analizó fue el tiempo empleado en minutos en cada paso, tanto de las disecciones cadavéricas como de los trasplantes:

DISECCIÓN Nº	PLASTIAS CUTÁNEAS	VASCULAR	NERVIOS	FLEXORE S	EXTENSORE S	OSTEOT O-MÍAS	TOTAL
1	15	15	10	17	23	10	90
2	9	27	4	17	21	3	79
3	24	6	8	20	25	9	100
4	15	15	5	30	30	5	105
5	20	15	5	15	15	10	105
6	10	7	5	12	17	8	66
7	10	15	7	20	35	5	95
8	15	10	10	25	15	15	85
9	10	10	5	15	15	15	75
10	14	16	11	31	42	4	118
11	10	10	5	20	35	10	95
12	10	15	5	25	30	5	95

Tabla 20: tiempo en minutos de los pasos de cada una de las 12 disecciones. *Nº:* número.

TRAS- PLANT E Nº	MAN O Nº	ANTE- BRAZO Nº	OSTEO- SÍNTESIS	TENOR REXTE N- SORES	SUTUR AVAS- CULAR	NEURO RRAFIA	TENOR R FLEXO- RES	VENAS SUPERF Y PIEL	TOTAL
1	2	1	22	18	20	10	23	12	110
2	3	2	22	18	8	9	13	6	86
3	4	3	20	35	35	5	30	5	130
4	5	4	19	15	8	5	20	10	80
5	6	5	13	30	7	5	22	8	88
6	1	6	15	25	10	5	20	15	90
7	8	7	10	35	10	10	20	5	80
8	9	8	20	15	5	5	10	5	70
9	10	9	15	30	7	2	9	4	70
10	11	10	15	20	5	5	10	5	60
11	12	11	15	15	5	5	10	5	55
12	7	12	12	28	5	5	15	5	80

Tabla 21: tiempo en minutos de los pasos de cada uno de los 12 trasplantes. *Nº:* número; *Tenorr:* tenorrafias; *Superf:* superficiales.

5.1.5. Resultados del análisis estadístico:

5.1.5.1. Análisis de fiabilidad y concordancia, validación y reproducibilidad del método de medida:

Para evaluar la concordancia entre observadores al medir las variables de interés, así como la fiabilidad de las tres diferentes técnicas realizadas en los tres escenarios (medidas analógicas sobre especímenes cadavéricos, medidas virtuales en modelos 3D, medidas analógicas sobre epítesis de reconstrucción), se diseñó un estudio de correlación intraclass (CCI). Los valores del CCI pueden oscilar entre 0 y 1, donde el 0 indica ausencia absoluta de concordancia y el 1, la concordancia total o fiabilidad absoluta de los resultados obtenidos. Valores del CCI por debajo del 0,4 representan baja fiabilidad, valores entre 0,4 y 0,75 representan una fiabilidad entre regular y buena, y valores $>0,75$ representan una fiabilidad excelente. Además, valores negativos en su intervalo de confianza denotan resultados no significativos.

A continuación, se muestran los resultados para cada una de las 11 variables estudiadas:

Longitud desde el pliegue palmar de la muñeca hasta la punta del tercer dedo.

Coeficiente de correlación intraclass

			Intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0				
			95%						
Medida			Correlación intraclass ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,968 ^b	,917	,990	90,620	11	22	,000
		Medidas promedio	,989 ^c	,971	,997	90,620	11	22	,000
MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN DE DONANTE	EN DE	Medidas individuales	,764 ^b	,503	,917	10,687	11	22	,000
		Medidas promedio	,906 ^c	,752	,971	10,687	11	22	,000
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE	Medidas individuales	,702 ^b	,406	,892	8,065	11	22	,000
		Medidas promedio	,876 ^c	,672	,961	8,065	11	22	,000

Tabla 22: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable “longitud pliegue palmar-punta 3º dedo”.

Los resultados muestran para los tres métodos de medida resultados de CCI promedio $>0,75$, lo que indica una fiabilidad excelente. De mayor a menor fiabilidad según sus CCI promedio estarían la medición analógica de superficie (CCI 0,989 (0,971-0,997)),

seguido de la medición analógica en prótesis reconstructivas (CCI 0,906 (0,752-0,971)) y de las medidas en modelos 3D (CCI 0,876 (0,672-0,961)).

Longitud desde la primera comisura hasta la punta del tercer dedo.

Coeficiente de correlación intraclase									
			Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0				
Medida			Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,902 ^b	,765	,968	28,563	11	22	,000
		Medidas promedio	,965 ^c	,907	,989	28,563	11	22	,000
MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN DE DONANTE	EN DE	Medidas individuales	,638 ^b	,314	,864	6,277	11	22	,000
		Medidas promedio	,841 ^c	,578	,950	6,277	11	22	,000
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE	Medidas individuales	,718 ^b	,430	,899	8,631	11	22	,000
		Medidas promedio	,884 ^c	,693	,964	8,631	11	22	,000

Tabla 23: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable “longitud 1ª comisura-punta 3º dedo”.

En la medición de esta variable los tres métodos muestran resultados de CCI promedio >0,75, lo que indica una fiabilidad excelente. De mayor e menor fiabilidad según sus CCI promedio estarían la medición analógica de superficie (CCI 0,965 (0,907-0,989)), seguido de las medidas en modelos 3D (CCI 0,884 (0,693-0,964)) y de la medición analógica en prótesis reconstructivas (CCI 0,841 (0,578-0,95)).

Longitud del pulgar desde su base hasta su punta.

Coeficiente de correlación intraclase									
			Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0				
Medida			Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.

MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,695 ^b	,396	,889	7,845	11	22	,000
		Medidas promedio	,873 ^c	,663	,960	7,845	11	22	,000
MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN DE DONANTE	EN DE	Medidas individuales	,991 ^b	,977	,997	345,869	11	22	,000
		Medidas promedio	,997 ^c	,992	,999	345,869	11	22	,000
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE	Medidas individuales	,053 ^b	-,229	,477	1,169	11	22	,361
		Medidas promedio	,145 ^c	-1,264	,732	1,169	11	22	,361

Tabla 24: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable “longitud pulgar desde su base”.

Con CCI promedio >0,75, la medición en prótesis de reconstrucción (CCI 0,997 (0,992-0,999)), seguida de la medición analógica en superficie (CCI 0,873 (0,663-0,96)) muestran una fiabilidad excelente. Por su parte, la medición de esta variable en modelos 3D muestra un CCI 0,146 (-1,284-0,732), que indicaría una fiabilidad baja, si no fuera porque el resultado de su intervalo de confianza, que incluye signo negativo, hace que los resultados no sean significativos.

Diámetro de pulgar en su base.

Coefficiente de correlación intraclass

			Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0				
Medida			Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,747 ^b	,475	,910	9,836	11	22	,000
		Medidas promedio	,898 ^c	,731	,968	9,836	11	22	,000
MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN DE DONANTE	EN DE	Medidas individuales	,887 ^b	,735	,963	24,658	11	22	,000
		Medidas promedio	,959 ^c	,893	,987	24,658	11	22	,000
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE	Medidas individuales	,833 ^b	,627	,944	15,997	11	22	,000
		Medidas promedio	,937 ^c	,835	,980	15,997	11	22	,000

Tabla 25: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable “diámetro pulgar en su base”.

Para la medición del diámetro del pulgar los tres métodos muestran de nuevo una fiabilidad excelente. De mayor a menor fiabilidad según sus CCI promedio, aparece la medición analógica en prótesis reconstructivas (CCI 0,959 (0,893-0,967)), seguido de las medidas en modelos 3D (CCI 0,937 (0,835-0,96)) y de la medición analógica de superficie (CCI 0,898 (0,731-0,968)).

Longitud del índice desde su base hasta su punta.

Coeficiente de correlación intraclase

			Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0				
Medida			Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,911 ^b	,786	,971	31,741	11	22	,000
		Medidas promedio	,968 ^c	,917	,990	31,741	11	22	,000
MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN N DE DONANTE	EN DE	Medidas individuales	,422 ^b	,064	,754	3,189	11	22	,010
		Medidas promedio	,686 ^c	,170	,902	3,189	11	22	,010
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE	Medidas individuales	,868 ^b	,695	,956	20,763	11	22	,000
		Medidas promedio	,952 ^c	,873	,985	20,763	11	22	,000

Tabla 26: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable “longitud índice desde su base”.

En este caso dos métodos de medida muestran una fiabilidad excelente, la medición analógica de superficie (CCI 0,968 (0,917-0,99)), seguido de la medición en modelos 3D (CCI 0,952 (0,873-0,985)). Por otro lado, la medición en prótesis reconstructivas obtiene una fiabilidad regular-buena con CCI promedio de 0,686 (0,17-0,902).

Diámetro de índice en su base.

Coefficiente de correlación intraclase

			Intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
			Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,763 ^b	,502	,917	10,661	11	22
		Medidas promedio	,906 ^c	,752	,971	10,661	11	22
MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN DE DONANTE	EN DE	Medidas individuales	,493 ^b	,138	,794	3,922	11	22
		Medidas promedio	,745 ^c	,325	,920	3,922	11	22
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE	Medidas individuales	,663 ^b	,349	,876	6,913	11	22
		Medidas promedio	,855 ^c	,617	,955	6,913	11	22

Tabla 27: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable “diámetro índice en su base”.

Los resultados en esta variable son similares a los de la variable anterior, mostrando una fiabilidad excelente la medición analógica de superficie (CCI 0,906 (0,752-0,971)), seguido de la medición en modelos 3D (CCI 0,855 (0,617-0,955)), y una fiabilidad regular-buena la medición en prótesis reconstructivas con CCI promedio de 0,745 (0,325-0,92), muy cerca eso sí, de una fiabilidad excelente.

Diámetro del tercer dedo en su base.

Coefficiente de correlación intraclase

			Intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
			Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,851 ^b	,661	,950	18,155	11	22
		Medidas promedio	,945 ^c	,854	,983	18,155	11	22
MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN	EN DE	Medidas individuales	,758 ^b	,494	,915	10,390	11	22

DE DONANTE	Medidas promedio	,904 ^c	,745	,970	10,390	11	22	,000
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE Medidas individuales	,541 ^b	,192	,818	4,531	11	22	,001
	Medidas promedio	,779 ^c	,416	,931	4,531	11	22	,001

Tabla 28: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable “diámetro 3º dedo en su base”.

Los resultados muestran para los tres métodos de medida una fiabilidad excelente. De mayor a menor fiabilidad según sus CCI promedio están la medición analógica de superficie (CCI 0,945 (0,854-0,983)), seguido de la medición analógica en prótesis reconstructivas (CCI 0,904 (0,745-0,97)) y de las medidas en modelos 3D (CCI 0,779 (0,416-0,931)).

Longitud de la línea de Kaplan.

Coefficiente de correlación intraclase

		Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0				
Medida		Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE Medidas individuales	,814 ^b	,591	,936	14,111	11	22	,000
	Medidas promedio	,929 ^c	,812	,978	14,111	11	22	,000
MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN DE DONANTE	EN DE Medidas individuales	,871 ^b	,701	,957	21,259	11	22	,000
	Medidas promedio	,953 ^c	,875	,985	21,259	11	22	,000
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE Medidas individuales	,708 ^b	,414	,894	8,266	11	22	,000
	Medidas promedio	,879 ^c	,680	,962	8,266	11	22	,000

Tabla 29: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable “longitud línea Kaplan”.

Los tres métodos de medida tienen un CCI promedio >0,75, fiabilidad excelente. De mayor a menor fiabilidad según sus CCI promedio destaca la medición analógica en

prótesis reconstructivas (CCI 0,953 (0,875-0,985)), seguido de la medición analógica de superficie (CCI 0,929 (0,812-0,978)) y de las medidas en modelos 3D (CCI 0,879 (0,68-0,962)).

Diámetro de la mano medido a nivel de la línea de Kaplan.

Coefficiente de correlación intraclase

			Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0				
Medida			Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,942 ^b	,856	,981	49,779	11	22	,000
		Medidas promedio	,980 ^c	,947	,994	49,779	11	22	,000
MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN DE DONANTE	EN DE	Medidas individuales	,955 ^b	,887	,986	64,813	11	22	,000
		Medidas promedio	,985 ^c	,959	,995	64,813	11	22	,000
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE	Medidas individuales	,893 ^b	,748	,965	26,163	11	22	,000
		Medidas promedio	,962 ^c	,899	,988	26,163	11	22	,000

Tabla 30: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable “diámetro mano línea Kaplan”.

Los tres métodos de medida muestran una fiabilidad excelente. Destaca la medición analógica en prótesis reconstructivas (CCI 0,985 (0,959-0,995)), seguido de la medición analógica de superficie (CCI 0,98 (0,947-0,994)) y de las medidas en modelos 3D (CCI 0,962 (0,899-0,988)).

Diámetro de la muñeca a nivel del pliegue.

Coefficiente de correlación intraclase

			Intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0				
			95%						
Medida			Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,945 ^b	,863	,982	52,500	11	22	,000
		Medidas promedio	,981 ^c	,950	,994	52,500	11	22	,000

MEDIDAS PRÓTESIS RECONSTRUCCIÓN DE DONANTE	EN DE	Medidas individuales	,980 ^b	,948	,994	147,041	11	22	,000
		Medidas promedio	,993 ^c	,982	,998	147,041	11	22	,000
MEDIDAS VIRTUALES MODELOS ORDENADOR	EN DE	Medidas individuales	,875 ^b	,710	,959	22,062	11	22	,000
		Medidas promedio	,955 ^c	,880	,986	22,062	11	22	,000

Tabla 31: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes y tres métodos de medición diferentes de la variable *“diámetro muñeca en su pliegue”*.

Una vez más, los tres métodos de medida muestran una fiabilidad excelente, siendo la medición analógica en prótesis reconstructivas la más fiable (CCI 0,993 (0,982-0,998)), seguido de la medición analógica de superficie (CCI 0,981 (0,95-0,994)) y de las medidas en modelos 3D (CCI 0,955 (0,88-0,986)).

Distancia desde la punta de la apófisis estiloides del cúbito hasta el extremo más proximal del olécranon.

Coefficiente de correlación intraclase

			Intervalo de confianza 95% Prueba F con valor verdadero 0						
Medida			Correlación intraclase ^a	Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
MEDIDAS ANALÓGICAS SUPERFICIE	DE	Medidas individuales	,970 ^b	,922	,990	96,728	11	22	,000
		Medidas promedio	,990 ^c	,973	,997	96,728	11	22	,000

Tabla 32: resultados del análisis de concordancia y fiabilidad (CCI) para la evaluación por tres observadores independientes de la variable *“longitud estiloides cubital-olécranon”* mediante medición analógica en superficie.

En el caso concreto de esta variable no se efectuaron mediciones con tres técnicas diferentes. Esto se debe a que las epítesis para reconstrucción no reproducen el olécranon, ya que son prótesis para tercio distal de antebrazo y mano, y por tanto no se precisan tampoco reconstrucciones 3D hasta ese extremo.

En cualquier caso, el CCI promedio es de 0,99 (0,973-0,997), lo que indica una fiabilidad y concordancia excelentes.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores de manera global, y según el método de medición de variables:

- Medición analógica en piezas cadavéricas: mostró una fiabilidad excelente ($CCI > 0,75$) en la medición del 100% de las variables (11/11).
- Medición en modelos virtuales 3D: la variable *“distancia olécranon-estiloides”* no pudo ser valorada mediante este método de medida. Mostró una fiabilidad excelente en la medición del 90% de las variables (9/10), mientras que los resultados no fueron significativos en el 10% (1/10, *“longitud del pulgar desde su base”*).
- Medición en prótesis de reconstrucción: la variable *“distancia olécranon-estiloides”* tampoco pudo ser valorada mediante este método de medida. Mostró una fiabilidad excelente en la medición del 80% (8/10) de las variables, y una fiabilidad buena-regular ($CCI 0,4-0,75$) en el 20% (2/10).
- De las 10 variables medidas por los tres métodos, la medición analógica aparece como el método más fiable y con mayor concordancia en el 50% de ellas (5/10), y en segunda posición en el 40% (4/10). Por su parte, la medición sobre prótesis reconstructivas también aparece como el método más fiable y con mayor concordancia en el 50% de variables (5/10), y en segunda posición en el 20% (2/10). Por otro lado, la medición en modelos 3D aparece como el segundo método más fiable y con mayor concordancia en el 40% de casos, y como el tercero en el 60%.

Los resultados fueron los siguientes en función de si las variables medidas consistían en distancias lineales o diámetros:

- Cinco variables lineales comunes a los tres métodos: la medición analógica en superficie mostró una concordancia excelente en el 100% de las variables comunes, así como en la variable únicamente medida con este método, *“Distancia olécranon-estiloides”*. Por su parte, la medición de las variables en modelos 3D y en epítesis reconstructivas mostraron una concordancia excelente en el 80% de variables. La medición analógica en superficie presenta los valores más altos de concordancia en el 60% de las variables, estando en segunda posición en un 40%. Le sigue la medición en prótesis reconstructivas, presentando los valores más altos de fiabilidad en el 40% de variables, quedando en segunda posición en el 20%. La medición 3D presenta los menores valores para el 60% de variables.
- Cinco diámetros comunes a los tres métodos de medida: la medición analógica en superficie y la medida en modelos 3D mostraron una concordancia excelente para el 100% de dichos diámetros. Por otro lado, la medición de las variables en epítesis reconstructivas mostró una fiabilidad excelente en el 80%, y buena-regular en el restante 20%. La medición analógica en prótesis reconstructivas presenta los valores más altos de concordancia en el 60% de las variables, estando en segunda posición en el 20%. Le sigue la medición analógica de superficie, presentando los valores

más altos de fiabilidad en el 40% de variables, quedando en segunda posición en otro 40%. La medición 3D presenta los menores valores para el 60% de variables.

Finalizado el anterior estudio estadístico de concordancia y fiabilidad entre observadores, se realizó un segundo estudio de concordancia para la validación del método de medida con las 3 herramientas.

Cuando el CCI promedio es $>0,75$ para una variable "x" medida por los tres observadores por separado con un método en concreto, se puede tomar el valor medio del conjunto de las tres observaciones de cada variable. Lo mismo se aplica a los otros dos métodos de medida (Tabla 33). Así se puede realizar un segundo estudio de correlación intraclase y valorar la concordancia no ya entre los tres observadores para cada variable con cada método, sino entre los tres métodos de medida para cada variable.

De las 11 medidas del protocolo UCLA, se excluyó la variable "Distancia olécranon-estiloides", ya que sólo fue valorada con el método analógico de superficie y no con los otros 2. Además, la variable "Longitud del pulgar desde su base" arrojó resultados no significativos en la medición 3D, y la variable "Longitud del dedo índice desde su base", mostró una concordancia buena-regular (CCI 0,4-0,75) en la medición en epíttesis, por lo que no cumplen criterios para ser incluidos en este segundo estudio (nota: no obstante, aunque no reunan criterios, se incluyen de manera práctica en los cálculos para reflejar que arrojan resultados no significativos). Su significado será desarrollado más adelante en el capítulo 6.5.1. *Validación del método de medida para selección de donantes.*

EXTRE- MIDAD	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑEC A
1										
ANALOG	180	120	54,33	81,33	69	72,67	66,33	86	232	162,67
3D	183,47	120,4	62,1	75,3	74,2	68,8	61,47	95,53	260,97	176,73
EPÍTESIS	174,63	115,3	57,77	75,27	66,63	65,6	62,67	98,67	243,13	171,87
2										
ANALOG	180	130,67	55,33	62	69,67	60	56	84	194,33	143
3D	179,47	117	62,93	67,73	66,93	66,87	64,6	85,47	220,43	166,13
EPÍTESIS	166,33	104,27	55,6	65,37	60,6	62,57	59,23	79,57	221,57	152,53
3										
ANALOG	168	113,33	51	70	61,33	57,67	54,33	79,33	204,33	152
3D	161,33	106,67	51	63,33	57	63,67	62	75,67	205,33	157
EPÍTESIS	160,67	99,67	51,33	59,33	57,33	63	63,67	73,67	202,33	156,33
4										
ANALOG	194	135,33	64	84	73,33	66	69,33	97,33	262,33	188,67
3D	202,67	139	65	82,67	73,5	83,83	81,67	99,33	280,67	196,67

<i>EPÍTESIS</i>	188,67	123,33	58,67	79,83	62	74	74,7	98,63	273,73	189,33
5										
<i>ANALOG</i>	160,67	111	50	65,67	61	54	54,67	83,33	213,33	158,33
<i>3D</i>	156,53	94	58,8	63,6	55,4	67,17	64,5	83,13	213,67	190,57
<i>EPÍTESIS</i>	165,37	103,97	52,3	64,27	60,9	55,73	58,97	82,47	219,47	165,3
6										
<i>ANALOG</i>	155	107,33	54	66,33	62,67	54,33	52,33	84,33	183	129
<i>3D</i>	162,33	113,5	55	61,5	65	60,67	65,33	72,67	198	144,67
<i>EPÍTESIS</i>	161,33	109,33	56,33	61,33	64,33	58,33	57,5	76	189,67	144
7										
<i>ANALOG</i>	171	117,67	53	74,33	61,67	58	50,33	80	193,33	143,33
<i>3D</i>	165,13	103,83	57,9	65,53	54,2	65,57	64,63	81,17	206,87	148,17
<i>EPÍTESIS</i>	166,93	106,87	59,67	63,73	56,37	64,67	62,1	78	203,87	147,47
8										
<i>ANALOG</i>	176,67	123,33	58,33	60	67,33	50,33	50,33	84	179,33	129
<i>3D</i>	157	85,03	55,07	58,87	52,27	62,03	57,9	77,33	197,63	133,9
<i>EPÍTESIS</i>	143,1	85,87	190,1 3	60	67,33	50,33	50,33	84	179,33	129
9										
<i>ANALOG</i>	161,33	111,33	48,67	64,67	63,67	55,33	51	79	194,33	139
<i>3D</i>	169,43	108,43	56,4	60,2	65,73	63,93	63,1	71,67	186,97	154,53
<i>EPÍTESIS</i>	156,87	99,57	44,87	55,3	58,03	61,87	59,43	67,87	182,97	148,3
10										
<i>ANALOG</i>	195,33	133,67	59	85,67	72	74	69	101	261,33	181
<i>3D</i>	180,23	109	59,83	79,43	57,37	80,3	80,97	96,3	262,57	186,57
<i>EPÍTESIS</i>	175,97	110,67	59,6	79,17	58,13	80	82,4	95,23	262,3	188,53
11										
<i>ANALOG</i>	165	112	51,33	59,33	61,67	56,33	55,67	92,33	213,33	153,33
<i>3D</i>	169,57	97,27	54,9	64,33	60,47	66,6	66,5	81,4	212,3	168,43
<i>EPÍTESIS</i>	165,47	100,07	53,53	63,3	60,67	62,8	68,87	83,4	214,2	165,97
12										
<i>ANALOG</i>	155	109,67	50	67,67	62	55,33	53,67	76,33	186	134,33
<i>3D</i>	163,17	110,73	59,17	63,57	65,57	65,13	67,87	71,07	197,27	147,17
<i>EPÍTESIS</i>	158,9	105,43	55,17	56,53	62,43	60,97	62,1	69,73	193,03	137,47

Tabla 33: valores promedio en mm. de las 3 observaciones independientes correspondientes a las 10 medidas UCLA tomadas por los 3 métodos diferentes: *ANALOG* (medidas analógicas de superficie); *3D* (medidas tomadas en modelos virtuales); *EPÍTESIS* (medidas tomadas en prótesis reconstructivas). *Com*: comisura; *L*.: longitud; \varnothing : diámetro; *Lín*: línea.

Los resultados de este segundo estudio de correlación intraclase entre los 3 diferentes métodos de medida se exponen a continuación, desggranados para cada una de las 10 variables comunes analizadas:

Longitud desde el pliegue palmar de la muñeca hasta la punta del tercer dedo.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,692 ^b	,394	,887	8,991	11	22	,000
Medidas promedio	,871 ^c	,661	,959	8,991	11	22	,000

Tabla 34: resultados del análisis de concordancia (CCI) para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable *“longitud pliegue palmar-punta 3º dedo”*.

Con un CCI de 0,871 (0,661-0,959), el estudio arroja una concordancia excelente entre los 3 métodos de medida para la medición de esta variable.

Longitud desde la primera comisura hasta la punta del tercer dedo.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,402 ^b	,059	,736	4,579	11	22	,001
Medidas promedio	,668 ^c	,157	,893	4,579	11	22	,001

Tabla 35: resultados del análisis de concordancia (CCI) para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable *“longitud 1ª comisura-punta 3º dedo”*.

En este caso, un CCI de 0,668 (0,157-0,893) denota una concordancia regular-buena entre los 3 diferentes métodos de medida para esta variable.

Longitud del pulgar desde su base hasta su punta.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,028 ^b	-,247	,453	1,086	11	22	,415
Medidas promedio	,080 ^c	-1,459	,713	1,086	11	22	,415

Tabla 36: resultados del análisis de concordancia (CCI) para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable “longitud pulgar desde su base”.

Para esta variable, el CCI resulta ser 0,08, lo cual indicaría una concordancia baja, sino fuera porque los resultados no son significativos dado que su intervalo de confianza incluye valores negativos (-1,459 – 0,713).

Diámetro de pulgar en su base.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,815 ^b	,522	,941	21,591	11	22	,000
Medidas promedio	,930 ^c	,766	,979	21,591	11	22	,000

Tabla 37: resultados del análisis de concordancia para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable “diámetro pulgar en su base”.

Los 3 métodos muestran una concordancia excelente para la medición de esta variable, como demuestra un CCI de 0,93 (0,766-0,979).

Longitud del índice desde su base hasta su punta.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,282 ^b	-,027	,652	2,363	11	22	,041
Medidas promedio	,541 ^c	-,085	,849	2,363	11	22	,041

Tabla 38: resultados del análisis de concordancia para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable *“longitud índice desde su base”*.

Para esta variable, la concordancia entre los 3 métodos arroja resultados no significativos, según el intervalo de confianza para un CCI de 0,541 (-0,085 – 0,849).

Diámetro de índice en su base.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,626 ^b	,139	,876	14,266	11	22	,000
Medidas promedio	,834 ^c	,326	,955	14,266	11	22	,000

Tabla 39: resultados del análisis de concordancia para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable *“diámetro índice en su base”*.

Con un CCI de 0,834 (0,326-0,955), los 3 métodos de medida muestran una concordancia excelente en la medición de la variable *“diámetro índice en su base”*.

Diámetro del tercer dedo en su base.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,568 ^b	,082	,852	13,150	11	22	,000
Medidas promedio	,798 ^c	,211	,945	13,150	11	22	,000

Tabla 40: resultados del análisis de concordancia para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable “diámetro 3º dedo en su base”.

Una vez más, los 3 métodos muestran una concordancia excelente también en esta variable, según un CCI de 0,798 (0,211-0,945).

Longitud de la línea de Kaplan.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,813 ^b	,590	,936	15,900	11	22	,000
Medidas promedio	,929 ^c	,812	,978	15,900	11	22	,000

Tabla 41: resultados del análisis de concordancia para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable “longitud línea Kaplan”.

Los resultados muestran una concordancia excelente entre los 3 métodos de medida para esta variable, con un CCI de 0,929 (0,812-0,978).

Diámetro de la mano medido a nivel de la línea de Kaplan.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,924 ^b	,768	,977	56,101	11	22	,000
Medidas promedio	,973 ^c	,909	,992	56,101	11	22	,000

Tabla 42: resultados del análisis de concordancia para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable “diámetro mano línea Kaplan”.

La concordancia entre los 3 métodos es de nuevo excelente en la valoración de esta variable, con un CCI 0,973 (0,909-0,992).

Diámetro de la muñeca a nivel del pliegue.

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase ^a	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,843 ^b	,397	,957	44,164	11	22	,000
Medidas promedio	,942 ^c	,664	,985	44,164	11	22	,000

Tabla 43: resultados del análisis de concordancia para la evaluación por 3 métodos de medición diferentes de la variable “diámetro muñeca en su pliegue”.

Según un CCI 0,942 (0,664-0,985), la concordancia entre los 3 métodos de medida para esta variable es excelente.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores de manera global:

- La concordancia fue excelente (CCI>0,75) en la medición de 7 de 8 variables (87,5%), mientras que fue regular-buena (CCI 0,4-0,75) en la restante (12,5%).
- De las 8 variables 3 (37,5%) son lineales y 5 (62,5%) son circunferenciales (diámetros).
 - De las lineales, en un 66,67% (2/3 variables) los 3 métodos de medida mostraron una concordancia excelente, mientras que fue regular-buena en la restante (1/3 variables).
 - Por su parte, los 3 métodos de medida mostraron una concordancia excelente en el 100% de variables circunferenciales.
- Los resultados de las variables “Longitud del pulgar desde su base” y “Longitud del dedo índice desde su base”, no se tienen en cuenta para este segundo estudio. Se muestran exclusivamente para ilustrar que si en el primer estudio de concordancia entre observadores no se obtiene unos resultados significativos de concordancia excelente con CCI>0,75, los resultados en este segundo estudio de concordancia entre métodos no serán significativos.

5.1.5.2. Estudio de correlación para selección óptima de donantes:

En la primera fase de este estudio, se recogieron las puntuaciones subjetivas que los 10 observadores otorgaron a cada trasplante virtual, así como la suma de todas ellas para cada mano y antebrazo en concreto (Tablas 44-55), con una muestra final de 72 trasplantes virtuales valorados, cuyos resultados se exponen a continuación:

	Antebrazo 01					
	Mano 01	Mano 02	Mano 03	Mano 04	Mano 05	Mano 06
Obs. 1	5	2	2	4	3	3
Obs. 2	5	4	3	5	4	3
Obs. 3	5	3	2	2	3	3
Obs. 4	5	3	3	4	3	3
Obs. 5	5	2	1	3	2	1
Obs. 6	5	3	2	1	4	4
Obs. 7	5	2	1	4	3	2
Obs. 8	5	1	2	1	1	1
Obs. 9	5	2	2	4	4	3
Obs. 10	5	2	1	2	2	2
TOTAL	50	24	19	30	29	25

Tabla 44: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos izquierdas con el antebrazo izquierdo 01. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 02					
	Mano 01	Mano 02	Mano 03	Mano 04	Mano 05	Mano 06
Obs. 1	3	5	4	1	1	1
Obs. 2	2	5	5	2	1	1
Obs. 3	3	5	3	1	1	1
Obs. 4	4	5	5	1	1	1
Obs. 5	2	5	4	2	1	1
Obs. 6	4	5	3	1	2	2
Obs. 7	3	5	4	2	1	1
Obs. 8	1	4	4	1	1	1
Obs. 9	2	5	4	1	2	1
Obs. 10	3	5	4	1	1	1
TOTAL	27	49	40	13	12	11

Tabla 45: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos izquierdas con el antebrazo izquierdo 02. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 03					
	Mano 01	Mano 02	Mano 03	Mano 04	Mano 05	Mano 06
Obs. 1	4	4	5	4	4	4
Obs. 2	5	5	5	5	5	5
Obs. 3	4	3	5	1	3	3
Obs. 4	5	5	5	5	4	3
Obs. 5	4	3	5	4	3	3
Obs. 6	5	5	5	1	3	4
Obs. 7	3	2	5	4	4	3
Obs. 8	2	3	4	3	2	2
Obs. 9	4	4	5	5	4	4
Obs. 10	4	3	5	3	3	3
TOTAL	40	37	49	35	35	34

Tabla 46: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos izquierdas con el antebrazo izquierdo 03. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 04					
	Mano 01	Mano 02	Mano 03	Mano 04	Mano 05	Mano 06
Obs. 1	3	2	1	5	2	1
Obs. 2	2	2	1	5	2	1
Obs. 3	2	2	1	5	3	1
Obs. 4	3	1	1	5	1	1
Obs. 5	3	2	2	5	2	1
Obs. 6	2	1	1	4	2	1
Obs. 7	1	1	1	5	2	1
Obs. 8	2	1	1	4	1	1
Obs. 9	2	2	2	5	3	1
Obs. 10	2	1	1	5	2	1
TOTAL	22	15	12	48	20	10

Tabla 47: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos izquierdas con el antebrazo izquierdo 04. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 05					
	Mano 01	Mano 02	Mano 03	Mano 04	Mano 05	Mano 06
Obs. 1	3	2	2	4	5	1
Obs. 2	3	3	3	5	5	1
Obs. 3	3	2	3	1	5	3
Obs. 4	2	1	1	5	5	2
Obs. 5	3	2	2	5	5	1
Obs. 6	4	3	3	5	3	4
Obs. 7	2	2	2	3	5	1
Obs. 8	1	1	1	2	5	1
Obs. 9	2	2	2	5	5	1
Obs. 10	3	2	3	4	5	1
TOTAL	26	20	22	39	48	16

Tabla 48: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos izquierdas con el antebrazo izquierdo 05. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 06					
	Mano 01	Mano 02	Mano 03	Mano 04	Mano 05	Mano 06
Obs. 1	2	2	2	4	4	5
Obs. 2	4	4	4	5	4	5
Obs. 3	2	3	4	1	2	5
Obs. 4	3	3	2	5	4	5
Obs. 5	3	3	2	4	3	5
Obs. 6	4	5	5	3	3	5
Obs. 7	1	1	1	4	3	5
Obs. 8	1	1	1	3	2	5
Obs. 9	4	4	4	5	4	5
Obs. 10	3	3	3	4	3	5
TOTAL	27	29	28	38	32	50

Tabla 49: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos izquierdas con el antebrazo izquierdo 06. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 07					
	Mano 07	Mano 08	Mano 09	Mano 10	Mano 11	Mano 12
Obs. 1	5	5	4	2	3	4
Obs. 2	5	2	3	3	5	2
Obs. 3	5	3	2	1	3	4
Obs. 4	5	4	5	3	3	2
Obs. 5	5	4	4	3	3	2
Obs. 6	5	4	3	1	5	2
Obs. 7	5	1	4	2	2	3
Obs. 8	4	1	2	1	1	2
Obs. 9	5	3	4	3	4	4
Obs. 10	5	4	4	3	2	3
TOTAL	49	31	35	22	31	28

Tabla 50: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos derechas con el antebrazo derecho 07. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 08					
	Mano 07	Mano 08	Mano 09	Mano 10	Mano 11	Mano 12
Obs. 1	3	5	4	2	2	4
Obs. 2	2	5	5	1	1	2
Obs. 3	3	5	3	1	3	3
Obs. 4	4	5	5	2	2	2
Obs. 5	3	5	4	3	3	1
Obs. 6	1	5	3	1	1	1
Obs. 7	1	5	3	1	1	2
Obs. 8	2	4	4	1	1	1
Obs. 9	4	5	5	2	2	3
Obs. 10	3	5	4	1	1	1
TOTAL	26	49	40	15	17	20

Tabla 51: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos derechas con el antebrazo derecho 08. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 09					
	Mano 07	Mano 08	Mano 09	Mano 10	Mano 11	Mano 12
Obs. 1	2	2	5	4	4	1
Obs. 2	2	1	5	5	5	2
Obs. 3	2	2	5	1	4	3
Obs. 4	1	1	5	5	4	1
Obs. 5	3	3	5	5	4	1
Obs. 6	1	1	5	2	4	1
Obs. 7	1	1	5	4	3	1
Obs. 8	1	1	5	4	2	1
Obs. 9	2	2	5	5	4	2
Obs. 10	2	2	5	5	4	1
TOTAL	17	16	50	40	38	14

Tabla 52: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos derechas con el antebrazo derecho 09. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 10					
	Mano 07	Mano 08	Mano 09	Mano 10	Mano 11	Mano 12
Obs. 1	3	2	2	5	3	3
Obs. 2	2	4	3	5	4	3
Obs. 3	3	3	2	5	3	3
Obs. 4	3	3	3	5	3	3
Obs. 5	2	2	1	5	2	1
Obs. 6	3	3	2	5	4	4
Obs. 7	3	2	1	5	3	2
Obs. 8	1	1	2	4	1	1
Obs. 9	3	2	2	5	4	3
Obs. 10	4	2	1	5	2	2
TOTAL	27	24	19	49	29	25

Tabla 53: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos derechas con el antebrazo derecho 10. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 11					
	Mano 07	Mano 08	Mano 09	Mano 10	Mano 11	Mano 12
Obs. 1	1	2	3	4	5	2
Obs. 2	1	1	3	5	5	1
Obs. 3	2	2	4	1	5	2
Obs. 4	1	1	2	5	5	1
Obs. 5	2	3	3	5	5	2
Obs. 6	1	1	2	4	3	1
Obs. 7	1	2	2	4	5	1
Obs. 8	1	1	1	3	4	1
Obs. 9	2	2	3	5	5	2
Obs. 10	2	2	2	4	5	2
TOTAL	14	17	25	40	47	15

Tabla 54: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos derechas con el antebrazo derecho 11. *Obs.:* observador.

	Antebrazo 12					
	Mano 07	Mano 08	Mano 09	Mano 10	Mano 11	Mano 12
Obs. 1	4	3	4	3	4	5
Obs. 2	4	3	4	4	5	5
Obs. 3	2	2	4	1	1	5
Obs. 4	5	3	5	3	4	5
Obs. 5	4	3	4	3	4	5
Obs. 6	4	1	4	2	3	5
Obs. 7	4	3	1	1	2	5
Obs. 8	1	1	2	1	2	4
Obs. 9	4	2	3	3	3	5
Obs. 10	5	3	4	2	4	5
TOTAL	37	24	35	23	32	49

Tabla 55: puntuaciones de la valoración de cada observador de la concordancia anatómica de las manos derechas con el antebrazo derecho 12. *Obs.:* observador.

Para la segunda variable, se calcularon las diferencias absolutas entre las medias de las medidas analógicas entre las 12 extremidades. De las 11 medidas del protocolo UCLA, quedó excluida la variable “*Distancia olécranon-estiloides*”, ya que en la primera parte del proyecto no pudo ser valorada por los tres métodos ni pudo ser incluida en los estudios de concordancia. Los resultados se exponen en las Tablas 56-68:

EXTRE- MIDAD	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑEC A
1	180	120	54,33	81,33	69	72,67	66,33	86	232	162,67
2	180	130,67	55,33	62	69,67	60	56	84	194,33	143
3	168	113,33	51	70	61,33	57,67	54,33	79,33	204,33	152
4	194	135,33	64	84	73,33	66	69,33	97,33	262,33	188,67
5	160,67	111	50	65,67	61	54	54,67	83,33	213,33	158,33
6	155	107,33	54	66,33	62,67	54,33	52,33	84,33	183	129
7	171	117,67	53	74,33	61,67	58	50,33	80	193,33	143,33
8	176,67	123,33	58,33	60	67,33	50,33	50,33	84	179,33	129
9	161,33	111,33	48,67	64,67	63,67	55,33	51	79	194,33	139
10	195,33	133,67	59	85,67	72	74	69	101	261,33	181
11	165	112	51,33	59,33	61,67	56,33	55,67	92,33	213,33	153,33
12	155	109,67	50	67,67	62	55,33	53,67	76,33	186	134,33

Tabla 56: medias en mm de las medidas UCLA obtenidas por los tres observadores con el método analógico de superficie. *Com*: comisura; *L.*: longitud; *Ø*: diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD IZQUIERDA 01										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑEC A
01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
02	0	10,67	1	19,33	0,67	12,67	10,33	2	37,67	24,67
03	12	6,67	3,33	11,33	7,67	15	12	6,67	27,67	15,67
04	14	15,33	9,67	2,67	4,33	6,67	3	11,33	30,33	26
05	19,33	9	4,33	15,66	8	18,67	11,66	2,67	18,67	9,34
06	25	12,67	0,33	15	6,33	18,33	14	1,67	49	38,67

Tabla 57: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad izquierda 01 frente a las seis extremidades izquierdas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; *Ø*: diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD IZQUIERDA 02										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑEC A
01	0	10,67	1	19,33	0,67	12,67	10,33	2	37,67	24,67
02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
03	12	17,34	4,33	8	8,34	2,33	1,67	4,67	10	9
04	14	4,66	8,67	22	3,67	6	13,33	13,33	68	45,67
05	19,33	19,67	5,33	3,67	8,67	6	1,33	0,67	19	15,33
06	25	23,34	1,33	7	7	5,67	3,67	0,33	11,33	14

Tabla 58: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad izquierda 02 frente a las seis extremidades izquierdas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; *Ø*: diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD IZQUIERDA 03										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑEC A
01	12	6,67	3,33	11,33	7,67	15	12	6,67	27,67	15,67
02	12	17,34	4,33	8	8,34	2,33	1,67	4,67	10	9
03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
04	26	22	13	14	12	8,33	15	18	58	32,67
05	7,33	2,33	1	4,33	0,33	3,67	0,33	4	9	6,33
06	13	6	3	3,67	1,33	3,33	2	5	21,33	23

Tabla 59: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad izquierda 03 frente a las seis extremidades izquierdas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; *Ø*: diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD IZQUIERDA 04										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑEC A
01	14	15,33	9,67	2,67	4,33	6,67	3	11,33	30,33	26
02	14	4,66	8,67	22	3,67	6	13,33	13,33	68	45,67
03	26	22	13	14	12	8,33	15	18	58	32,67
04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05	33,33	24,33	14	18,33	12,33	12	14,67	14	49	30,33
06	39	28	10	17,67	10,67	5,67	17	13	79,33	54,33

Tabla 60: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad izquierda 04 frente a las seis extremidades izquierdas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; \emptyset : diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD IZQUIERDA 05										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	\emptyset PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	\emptyset ÍNDI- CE	\emptyset 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	\emptyset KA- PLAN	\emptyset MUÑEC A
01	19,33	9	4,33	15,66	8	18,67	11,66	2,67	18,67	9,34
02	19,33	19,67	5,33	3,67	8,67	6	1,33	0,67	19	15,33
03	7,33	2,33	1	4,33	0,33	3,67	0,33	4	9	6,33
04	33,33	24,33	14	18,33	12,33	12	14,67	14	49	30,33
05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
06	5,67	3,67	4	0,67	1,67	0,33	2,33	1	30,33	29,33

Tabla 61: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad izquierda 05 frente a las seis extremidades izquierdas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; \emptyset : diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD IZQUIERDA 06										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	\emptyset PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	\emptyset ÍNDI- CE	\emptyset 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	\emptyset KA- PLAN	\emptyset MUÑEC A
01	25	12,67	0,33	15	6,33	18,33	14	1,67	49	38,67
02	25	23,34	1,33	7	7	5,67	3,67	0,33	11,33	14
03	13	6	3	3,67	1,33	3,33	2	5	21,33	23
04	39	28	10	17,67	10,67	5,67	17	13	79,33	54,33
05	5,67	3,67	4	0,67	1,67	0,33	2,33	1	30,33	29,33
06	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 62: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad izquierda 06 frente a las seis extremidades izquierdas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; \emptyset : diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD DERECHA 07										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	\emptyset PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	\emptyset ÍNDI- CE	\emptyset 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	\emptyset KA- PLAN	\emptyset MUÑEC A
07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

08	5,67	5,67	5,33	14,33	5,67	7,67	0	4	14	14,33
09	9,67	6,33	4,33	9,67	2	2,67	0,67	1	1	4,33
10	24,33	16	6	11,33	10,33	16	18,67	21	68	37,67
11	6	5,67	1,67	15	0	1,67	5,33	12,33	20	10
12	16	8	3	6,67	0,33	2,67	3,33	3,67	7,33	9

Tabla 63: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad derecha 07 frente a las seis extremidades derechas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; \emptyset : diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD DERECHA 08										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	\emptyset PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	\emptyset ÍNDI- CE	\emptyset 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	\emptyset KA- PLAN	\emptyset MUÑEC A
07	5,67	5,67	5,33	14,33	5,67	7,67	0	4	14	14,33
08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
09	15,34	12	9,66	4,67	3,66	5	0,67	5	15	10
10	18,66	10,34	0,67	25,67	4,67	23,67	18,67	17	82	52
11	11,67	11,33	7	0,67	5,66	6	5,33	8,33	34	24,33
12	21,67	13,66	8,33	7,67	5,33	5	3,33	7,67	6,67	5,33

Tabla 64: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad derecha 08 frente a las seis extremidades derechas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; \emptyset : diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD DERECHA 09										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	\emptyset PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	\emptyset ÍNDI- CE	\emptyset 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	\emptyset KA- PLAN	\emptyset MUÑEC A
07	5,67	5,67	5,33	14,33	5,67	7,67	0	4	14	14,33
08	15,34	12	9,66	4,67	3,66	5	0,67	5	15	10
09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	34	22,33	10,33	21	8,33	18,67	18	22	67	42
11	3,67	0,67	2,66	5,33	2	1	4,67	13,33	19	14,33
12	6,33	1,66	1,33	3	1,67	0	2,67	2,67	8,33	4,67

Tabla 65: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad derecha 09 frente a las seis extremidades derechas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; \emptyset : diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD DERECHA 10										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑEC A
07	24,33	16	6	11,33	10,33	16	18,67	21	68	37,67
08	18,66	10,34	0,67	25,67	4,67	23,67	18,67	17	82	52
09	34	22,33	10,33	21	8,33	18,67	18	22	67	42
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	30,33	21,67	1,33	26,33	10,33	17,67	13,33	8,67	48	27,67
12	40,33	24	9	18	10	18,67	15,33	24,67	75,33	46,67

Tabla 66: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad derecha 10 frente a las seis extremidades derechas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; *Ø*: diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD DERECHA 11										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑEC A
07	6	5,67	1,67	15	0	1,67	5,33	12,33	20	10
08	11,67	11,33	7	0,67	5,66	6	5,33	8,33	34	24,33
09	3,67	0,67	2,66	5,33	2	1	4,67	13,33	19	14,33
10	30,33	21,67	1,33	26,33	10,33	17,67	13,33	8,67	48	27,67
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	10	2,33	1,33	8,34	0,33	1	2	16	27,33	19

Tabla 67: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad derecha 11 frente a las seis extremidades derechas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; *Ø*: diámetro; *Lín*: línea.

EXTREMIDAD DERECHA 12										
EXTRE- MIDAD IZQ.	MUÑE- CA 3º DEDO	1ª COM. 3º DEDO	L. PUL- GAR	Ø PUL- GAR	L. ÍNDI- CE	Ø ÍNDI- CE	Ø 3º DEDO	LÍN. KA- PLAN	Ø KA- PLAN	Ø MUÑEC A
07	16	8	3	6,67	0,33	2,67	3,33	3,67	7,33	9
08	21,67	13,66	8,33	7,67	5,33	5	3,33	7,67	6,67	5,33
09	6,33	1,66	1,33	3	1,67	0	2,67	2,67	8,33	4,67
10	40,33	24	9	18	10	18,67	15,33	24,67	75,33	46,67
11	10	2,33	1,33	8,34	0,33	1	2	16	27,33	19
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 68: diferencias absolutas en mm entre las medias de las 10 medidas UCLA tomadas por el método analógico de superficie, en la extremidad derecha 12 frente a las seis extremidades derechas. *Com*: comisura; *L.*: longitud; \emptyset : diámetro; *Lín*: línea.

Los resultados del test Kolmogorov-Smirnov reflejaron la existencia de cinco variables que no siguen una distribución normal: *“Distancia 1ª comisura-punta 3º dedo”*, *“Diámetro 2º dedo”*, *“Longitud del índice”*, *“Longitud línea Kaplan”* y *“Diámetro de la muñeca”* (Tabla 69).

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra								
	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		Sig. asintót. (bilateral)
SumaObservadores	66	29,6515	12,08622	,091	,080	-,091	,740	,644
Dif_Muneca_3_dedo#3	66	12,5889	12,65899	,188	,188	-,160	1,524	,019
Dif_Prime_com_3dedo#3	66	12,6187	11,06845	,152	,152	-,127	1,234	,095
Dif_Long_Pulgar#3	66	3,8697	3,72515	,185	,185	-,149	1,502	,022
Dif_phi_pulgar#3	66	6,7616	6,69947	,168	,168	-,156	1,361	,049
Dif_Long_indice#3	66	7,1515	5,77731	,135	,135	-,108	1,097	,180
Dif_phi_indice#3	66	5,8237	6,80800	,253	,253	-,196	2,055	,000
Dif_phi_3_dedo#3	66	6,0662	6,88460	,247	,247	-,189	2,003	,001
Dif_Linea_Kaplan#3	66	9,2434	7,95578	,123	,121	-,123	,996	,274
Dif_phi_Kaplan#3	66	26,1646	26,21026	,216	,216	-,159	1,757	,004
Dif_phi_muneca#3	66	18,6207	14,86151	,121	,121	-,105	,983	,288

Tabla 69: resultados del test de Kolmogorov-Smirnov para estudio de normalidad de las variables del protocolo UCLA.

Por lo tanto, ante la existencia de variables de distribución no normal, se eligió la Rho de Spearman, un test no paramétrico, para el estudio de la correlación entre la suma de las puntuaciones de los 10 observadores para cada trasplante virtual, y la diferencia de las 10 mediciones comunes de la UCLA entre la extremidad de la mano trasplantada y del antebrazo trasplantado en términos absolutos entre las medias de las mediciones obtenidas por el método analógico de superficie en cadáver (Figs. 57-66), cuyos resultados se exponen en la Tabla 70.

Tras la Tabla 70, se muestran los resultados de la correlación de Spearman desgranados por cada una de las 10 medidas comunes del protocolo UCLA.

Correlaciones			
			SumaObservadores
Rho de Spearman	Dif_Muneca_3_dedo#3	Coeficiente de correlación	-,483**
		Sig. (bilateral)	<0.001
		N	66
	Dif_Prime_com_3dedo#3	Coeficiente de correlación	-,481**
		Sig. (bilateral)	,000
		N	66
	Dif_Long_Pulgar#3	Coeficiente de correlación	-,402**
		Sig. (bilateral)	,001
		N	66
	Dif_phi_pulgar#3	Coeficiente de correlación	-,491**
		Sig. (bilateral)	,000
		N	66
	Dif_Long_indice#3	Coeficiente de correlación	-,388**
		Sig. (bilateral)	,001
		N	66
	Dif_phi_indice#3	Coeficiente de correlación	-,484**
		Sig. (bilateral)	,000
		N	66
	Dif_phi_3_dedo#3	Coeficiente de correlación	-,439**
		Sig. (bilateral)	,000
		N	66
	Dif_Linea_Kaplan#3	Coeficiente de correlación	-,390**
		Sig. (bilateral)	,001
		N	66
	Dif_phi_Kaplan#3	Coeficiente de correlación	-,402**
		Sig. (bilateral)	,001
		N	66
	Dif_phi_muneca#3	Coeficiente de correlación	-,567**
		Sig. (bilateral)	,000
		N	66

Tabla 70: resultados del test de la correlación de Spearman

Longitud desde el pliegue palmar de la muñeca hasta la punta del tercer dedo.

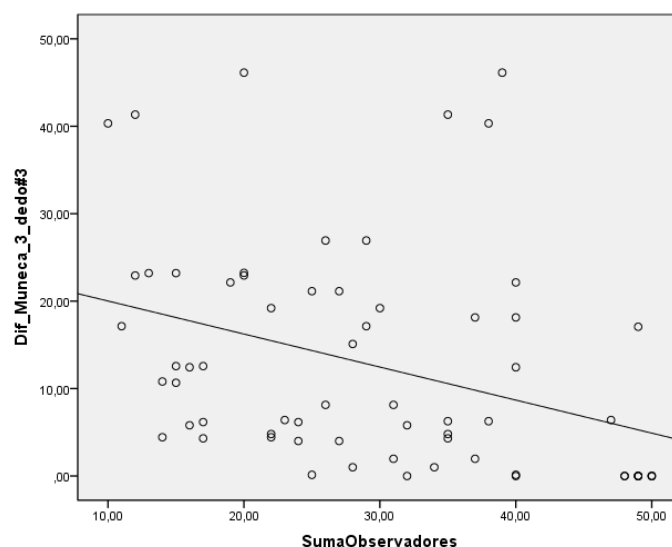


Fig. 57: correlación de Spearman, medida "longitud pliegue palmar-punta 3º dedo".

Los resultados muestran una correlación inversa estadísticamente significativa ($p<0,001$) entre las dos variables, con un coeficiente de correlación de -0,483.

Longitud desde la primera comisura hasta la punta del tercer dedo.

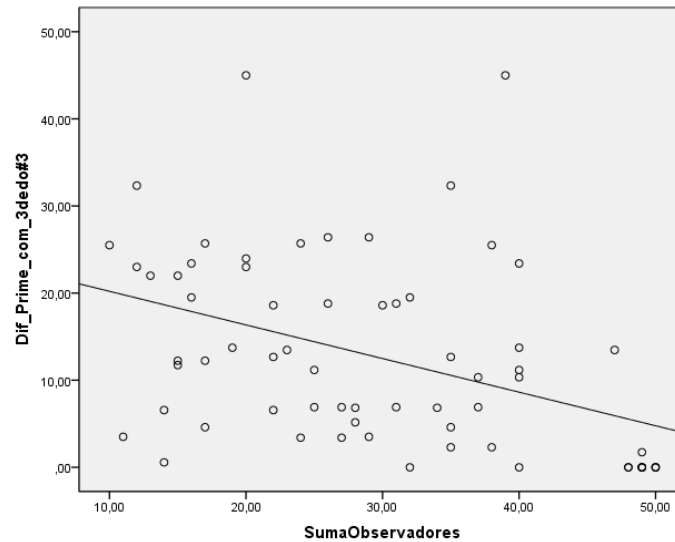


Fig. 58: resultados de la correlación de Spearman para la medida *“longitud 1ª comisura-punta 3º dedo”*.

Los resultados muestran una vez más una correlación inversa estadísticamente significativa ($p<0,001$) entre las dos variables, con un coeficiente de -0,481.

Longitud del pulgar desde su base hasta su punta.

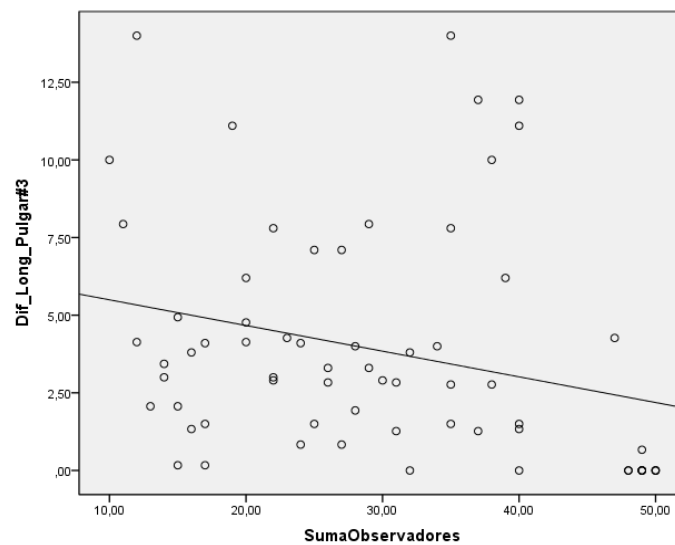


Fig. 59: resultados de la correlación de Spearman para la medida *“longitud pulgar desde su base”*.

De nuevo, los resultados muestran una correlación inversa estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre dos variables, con un coeficiente de correlación de -0,402.

Diámetro de pulgar en su base.

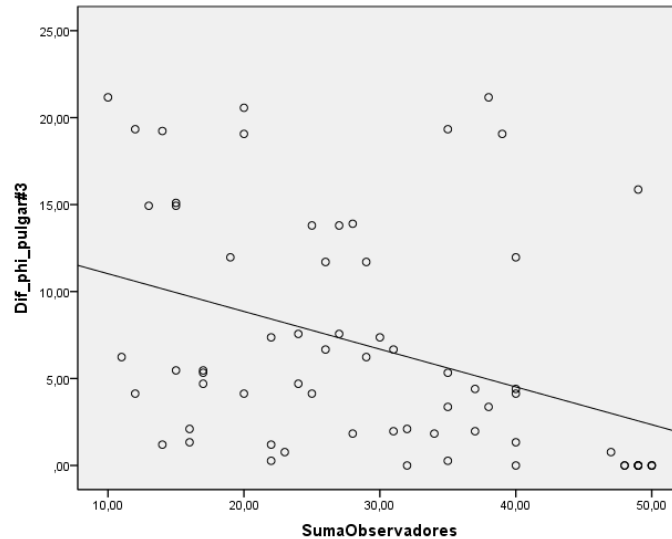


Fig. 60: resultados de la correlación de Spearman para la medida “diámetro pulgar en su base”.

En este caso vuelve a aparecer una correlación inversa estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre las dos variables, con un coeficiente de correlación de -0,491.

Longitud del índice desde su base hasta su punta.

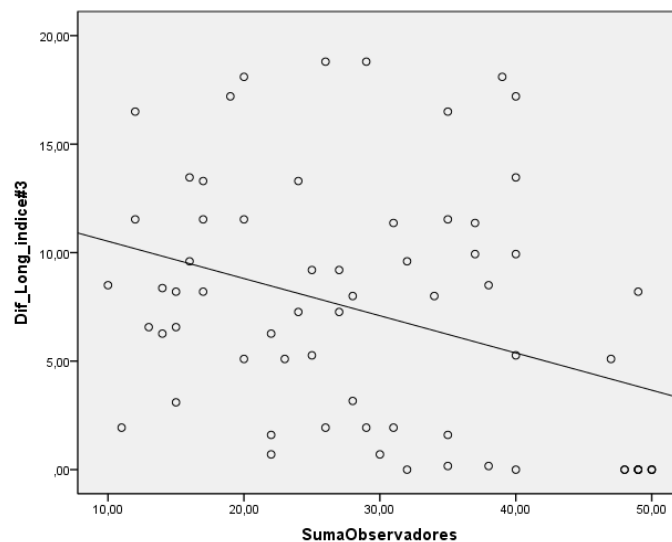


Fig. 61: resultados de la correlación de Spearman para la medida “longitud índice desde su base”.

Los resultados arrojan una correlación inversa estadísticamente significativa ($p<0,001$) entre las dos variables, con un coeficiente de correlación de -0,388.

Diámetro de índice en su base.

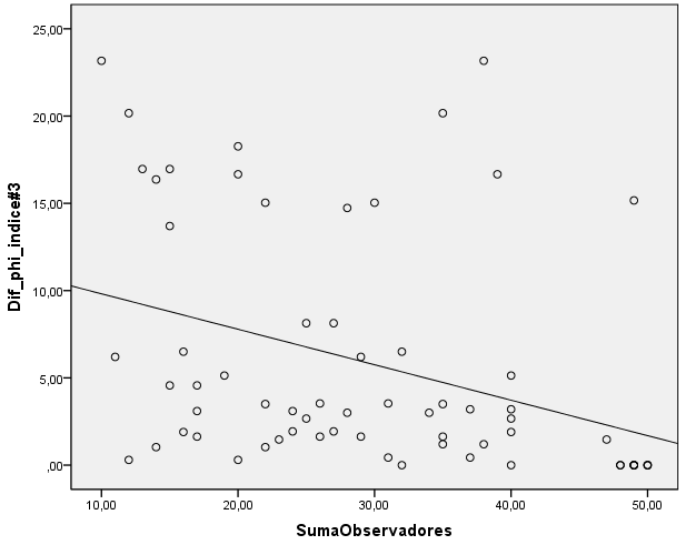


Fig. 62: resultados de la correlación de Spearman para la medida “diámetro índice en su base”.

Los resultados prueban una correlación inversa estadísticamente significativa ($p<0,001$) entre las dos variables, con un coeficiente de correlación de -0,484.

Diámetro del tercer dedo en su base.

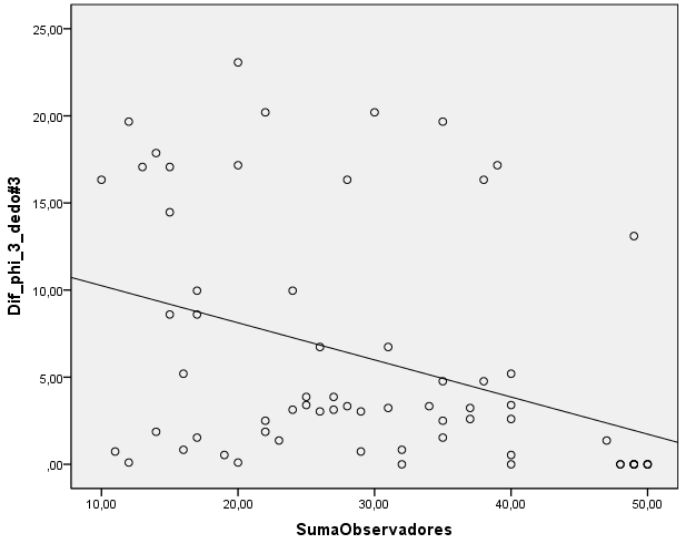


Fig. 63: resultados de la correlación de Spearman para la medida “diámetro 3º dedo en su base”.

Una vez más existe correlación inversa estadísticamente significativa ($p<0,001$) entre las dos variables, con un coeficiente de correlación de -0,439.

Longitud de la línea de Kaplan.

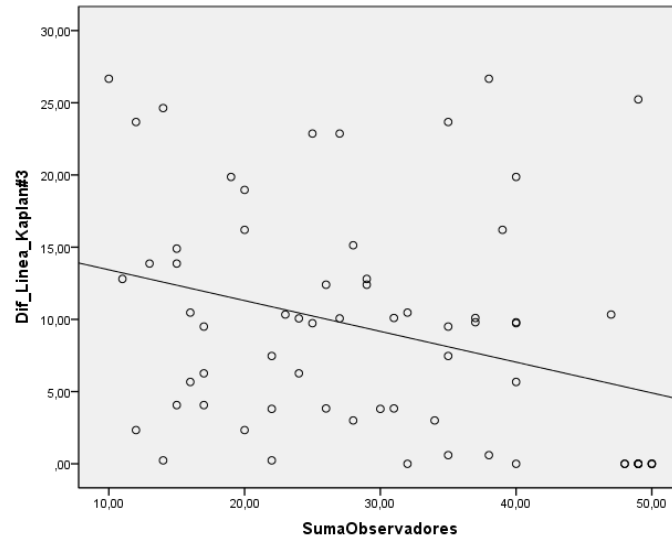


Fig. 64: resultados de la correlación de Spearman para la medida “longitud línea Kaplan”.

Con un coeficiente de correlación de -0,39 estadísticamente significativo ($p<0,001$), existe una correlación inversa entre las dos variables.

Diámetro de la mano medido a nivel de la línea de Kaplan.

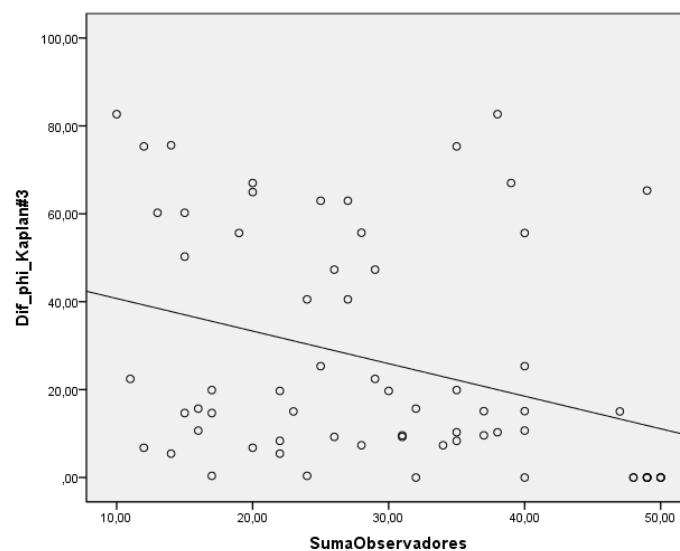


Fig. 65: resultados de la correlación de Spearman para la medida “diámetro mano línea Kaplan”.

Con un coeficiente de correlación de $-0,402$ estadísticamente significativo ($p < 0,001$), existe también en este caso una correlación inversa entre las dos variables.

Diámetro de la muñeca a nivel del pliegue.

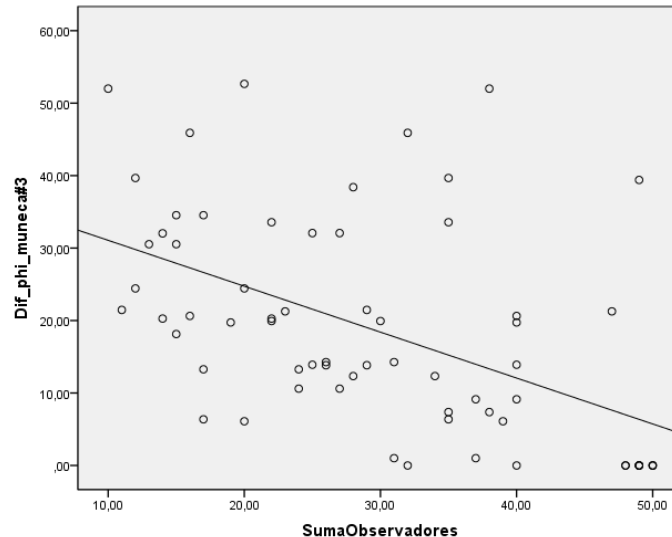


Fig. 66: resultados de la correlación de Spearman para la medida “diámetro muñeca en su pliegue”.

En este caso vuelve a aparecer una correlación inversa estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre las dos variables, con un coeficiente de correlación de $-0,567$.

En resumen, se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con valores del coeficiente de Spearman oscilando entre $-0,388$ y $-0,567$, para las 10 medidas estudiadas del protocolo UCLA.

5.1.6. Resultados del protocolo quirúrgico: disección y trasplante analógico de extremidades superiores:

5.1.6.1. Disección analógica:

Las disecciones tuvieron lugar 24 horas tras iniciar la descongelación de cada pieza, tras la fase de imagen y justo después de las mediciones analógicas de las variables en las piezas cadavéricas, siguiendo el mismo protocolo en cada una de las 12 disecciones:

- Disección de plastias cutáneas, de venas cefálica y basílica, y otras venas superficiales subcutáneas.
- Disecciones vasculares de pedículos radial y cubital.
- Disecciones neurales de los tres troncos principales.
- Disecciones tendinosas.
- Osteotomías.

- Reconstrucción de la extremidad donante cadáver mediante prótesis de poliuretano customizadas.

El abordaje cutáneo se diseñó mediante una incisión en boca de pez con cuatro colgajos, de manera que en el antebrazo quedara un colgajo volar y otro dorsal fasciocutáneos pediculados proximalmente, y en la mano un colgajo radial y otro cubital (Fig. 67) fasciocutáneos vascularizados por vasos perforantes procedentes de los pedículos homónimos. Arbitrariamente, para que una misma pieza pudiera ser a la vez donante y receptora y no hubiese problemas de incongruencia por exceso o por defecto en longitud, el extremo distal de la incisión en boca de pez se situó en todos los casos a 7 cm del pliegue de la muñeca tanto en el aspecto volar como en el dorsal. De la misma manera, los extremos más proximales se situaron a 14 cm de dicho pliegue, sobre los ejes medios de los bordes cubital y radial (Fig 64).

Este diseño además permite la extensión de las incisiones a lo largo de los ejes medios cubital y radial en el antebrazo para la identificación de las estructuras tendinosas y vasculonerviosas, de la misma manera que lo permite en la mano a través de incisiones a lo largo de los ejes medios volar y dorsal con apertura incluida del túnel del carpo. Adicionalmente, este diseño permite entrelazar los cuatro colgajos de manera que se adapten al exceso de volumen motivado por las suturas tendinosas tipo Pulvertaft.

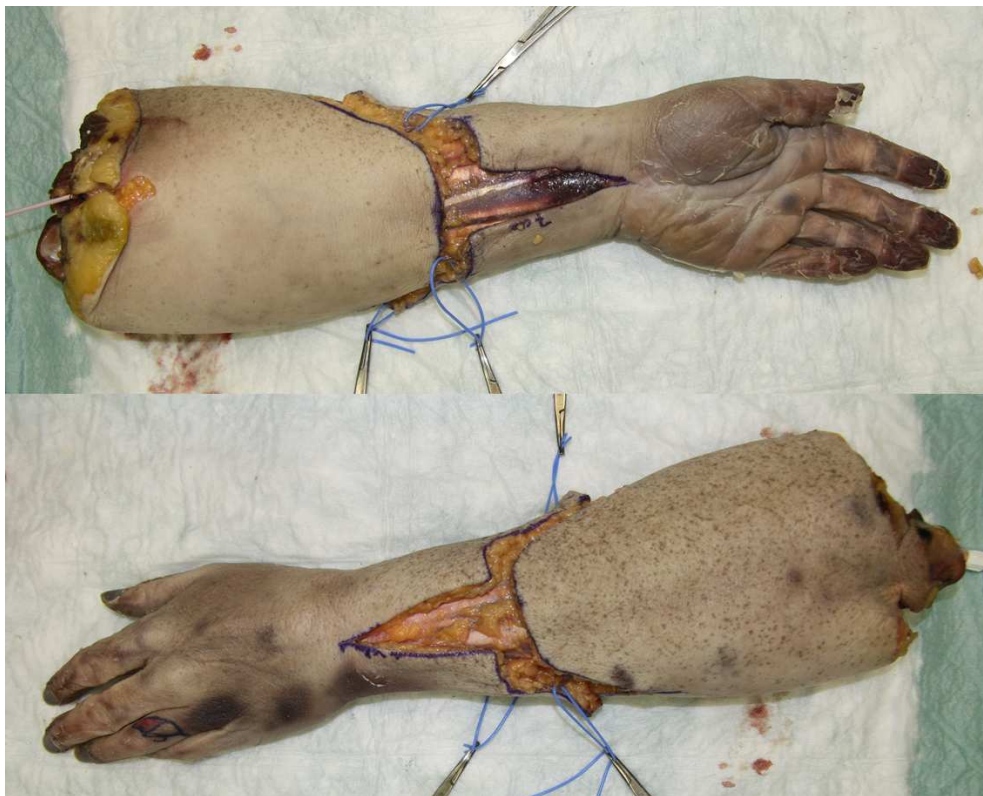


Fig. 67: diseño de cuatro colgajos cutáneos (radial-cubital, volar-dorsal) para sutura en zigzag, a 7 cm del pliegue de la muñeca. Vistas volar y dorsal.

Los cuatro colgajos se disecaron fasciocutáneos para mantener una vascularización más robusta, limitando en lo posible la disección de los colgajos cubital y radial para conservar la mayor parte de las perforantes del tercio distal del antebrazo desde sus pedículos homónimos.

Las venas cefálica y basílica fueron identificadas y referenciadas sistemáticamente en los 12 especímenes (Fig. 68), situándose en todos los casos ligeramente dorsales a los ejes medios cubital y radial, en el espesor del tejido adiposo subcutáneo. Se localizaron y referenciaron asimismo otras venas del sistema venoso superficial subcutáneo dada la importancia de evitar la congestión venosa en el trasplante real.

El siguiente paso fue la disección de los pedículos vasculares cubital y radial. El pedículo cubital se encontró en todos los casos protegido bajo el músculo flexor cubital del carpo, en compañía del nervio cubital. El pedículo radial se encontró en todos los casos entre los músculos flexor radial del carpo y braquioradial, separado del nervio radial, que discurría más radial y dorsal, y en relación más íntima bajo el tendón del músculo braquioradial (Fig. 68).

Las disecciones vasculares se continuaron proximalmente hasta el nacimiento de ambos en la arteria y vena humerales bajo el lacerto fibroso del bíceps braquial y el músculo pronador redondo en la fosa antecubital, en concordancia a las características de nuestro paciente, en el que se necesitaría llevar la disección proximalmente hasta la arteria humeral en el tercio distal del brazo para anastomosis fuera de la zona de trombosis en el antebrazo motivada por el shock séptico.

Ambos pedículos fueron referenciados y se seccionaron arbitrariamente a 11 cm proximal al pliegue de la muñeca, para situar las anastomosis lejos del punto de osteotomías y osteosíntesis y para evitar las discordancias de longitud de unas piezas a otras teniendo en cuenta una vez más que cada una de ellas fue utilizada como donante y receptor (Fig. 68).

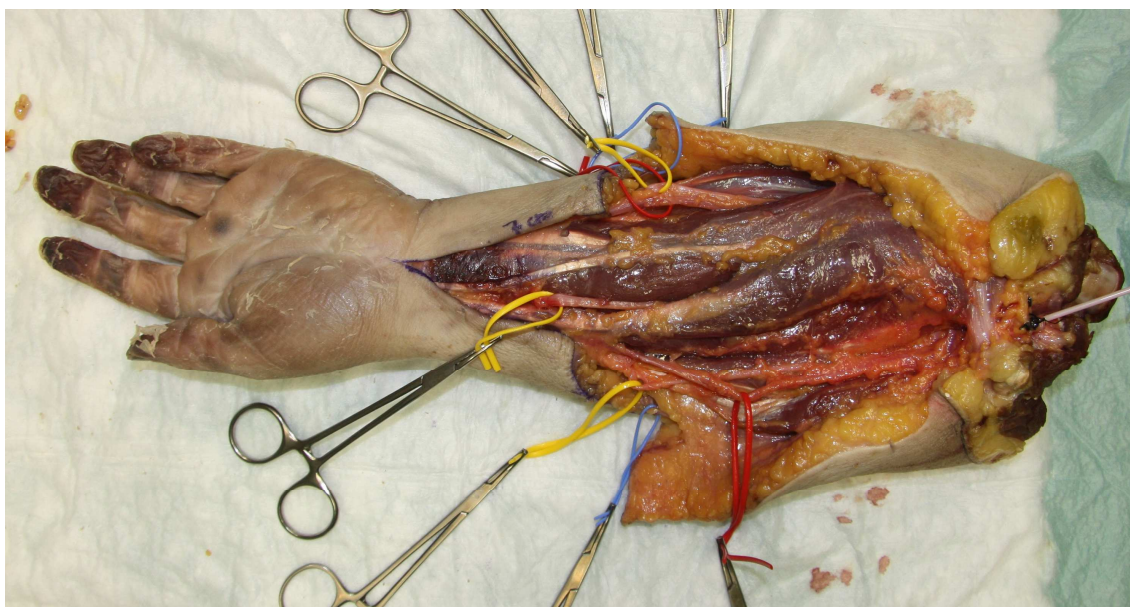


Fig. 68: disecciones vasculonerviosas. De radial a cubital: en rojo, arterias radial y cubital; en amarillo, nervios radial, mediano y cubital; en azul, venas cefálica y basílica.

Posteriormente se procedió a las disecciones neurales. Como se indicó, el nervio cubital fue localizado viajando en estrecha relación con el pedículo vascular cubital bajo el flexor cubital del carpo. Por el contrario, y como ya se ha explicado, el nervio radial se localizó y disecó en estrecha relación bajo el tendón del músculo braquioradial. Por su parte el nervio mediano fue localizado en el tercio distal del antebrazo en todos los casos viajando entre los tendones del flexor radial del carpo y del palmar largo, y se disecó proximalmente hasta la unión de los tercios proximal y medio del antebrazo donde ya discurre entre los músculos flexores superficial y profundo de los dedos (Fig. 68). Una vez más por las razones ya mencionadas, se referenciaron y seccionaron los tres nervios a 11 cm proximal al pliegue de la muñeca. Para continuar, se realizaron las disecciones tendinosas en los tercios distal y medio del antebrazo, primero por el aspecto palmar y luego por el dorsal. Para ser lo más sistemático posible en la identificación tendinosa, se disecaron de forma protocolizada numerándolos en orden y referenciándolos según sus iniciales de la nómina anatómica en latín, por la cara volar de cubital a radial y de superficial a profundo, y por la cara dorsal según el orden de las seis correderas anatómicas, según la siguiente secuencia:

Tendones flexores:

- Flexor carpi ulnaris (flexor cubital del carpo): 1FCU.
- Palmaris longus (palmar largo): 2PL.
- Flexor carpi radialis (flexor radial del carpo): 3FCR.
- Brachioradialis (braquioradial): 4BCR.
- Flexor pollicis longus (flexor largo del pulgar): 5FP.
- Flexor digitorum superficialis (flexor superficial de los dedos): 6FDS.
- Flexor digitorum profundus (flexor profundo de los dedos): 7FDP.
- Pronator quadratus (pronador cuadrado): 8PQ.

Tendones extensores:

- Abductor pollicis longus (abductor largo del pulgar, 1ª corredera): 9APL.
- Extensor pollicis brevis (extensor corto del pulgar, 1ª corredera): 10EPB.
- Extensor carpi radialis longus (extensor largo radial del carpo, 2ª corredera): 11ECRL.
- Extensor carpi radialis brevis (extensor corto radial del carpo, 2ª corredera): 12ECRB.
- Extensor pollicis longus (extensor largo del pulgar, 3ª corredera): 13EPL.
- Extensor digitorum (extensor de los dedos, 4ª corredera): 14ED.
- Extensor indicis (extensor propio del 2º dedo, 4ª corredera): 15EI.
- Extensor digiti minimi (extensor propio del 5º dedo, 5ª corredera): 16EDM.
- Extensor carpi ulnaris (extensor cubital del carpo, 6ª corredera): 17ECU.

Los tendones también fueron arbitrariamente seccionados a 11 cm proximal al pliegue de la muñeca para evitar discrepancias de longitud.

Hubo cuatro excepciones a la disección tendinosa previamente expuesta:

- El pronador cuadrado (8PQ) no se etiquetó para una posterior sutura, sino que se reseco acorde a la bibliografía publicada hasta la fecha en ATC de extremidad superior, teniendo en cuenta que por su devascularización y

denervación (ni la arteria interósea anterior ni el nervio interóseo anterior se anastomosan en los ATC de extremidad superior) puede dar lugar a una limitación funcional en la pronosupinación por fibrosis del mismo (8).

- El músculo pronador redondo no se referenció, ya que si bien es atravesado por el nervio mediano y cubre la parte más distal de la arteria humeral y la más proximal de las arterias radial y cubital, por su localización en el tercio proximal del antebrazo no se trasplanta en el ATC de extremidad superior de tercio distal de antebrazo.
- El músculo supinador tampoco se referenció por las mismas razones que el pronador redondo: se encuentra en el tercio proximal del antebrazo y tampoco se trasplanta.
- El espécimen número 11 (referencia F120807) carecía de músculo palmar largo.

Para referenciar los cabos en ambos extremos antes de la sección tendinosa, se utilizó un etiquetador de ropa con etiquetas plastificadas con las referencias numéricas y abreviaturas de los diferentes tendones para evitar su deterioro durante la disección y congelación (Fig. 69-71).



Fig. 69: etiquetador de ropa utilizado para referencia de cabos tendinosos. Referencias plastificadas para los cabos tendinosos según código alfanumérico.

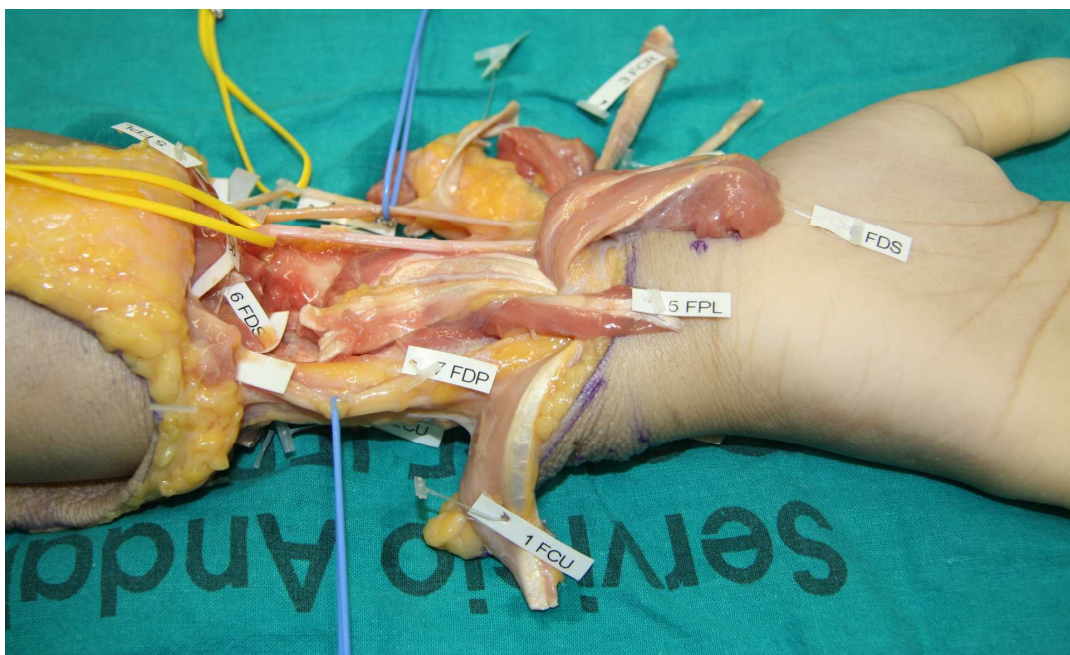


Fig. 70: disección y referenciado de los tendones flexores.

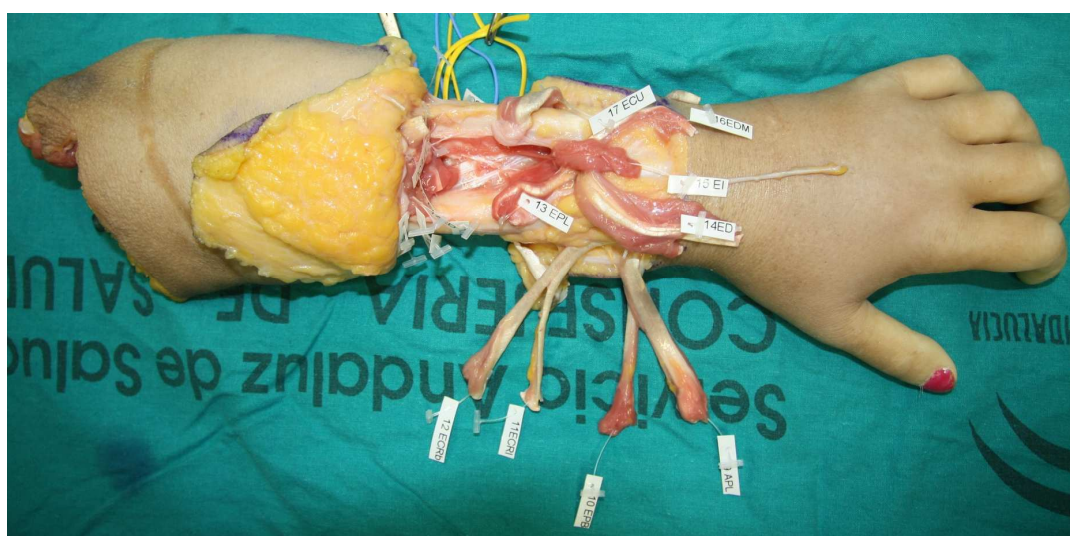


Fig. 71: disección y referenciado de los tendones extensores.

Finalmente se procedió a la disección ósea. Se tomó como punto de osteotomía y osteosíntesis una distancia de 6 cm desde la articulación radiocubital. En este caso esta distancia no es arbitraria, sino que preserva una longitud ósea de cúbito y radio distal para una osteosíntesis con garantías mediante placa y tornillos, de manera que al menos se pueden colocar dos tornillos a cada extremo. Una vez identificado el citado punto de osteotomía, se procedió a la misma en ambos huesos mediante una sierra de gigli (Fig. 72).



Fig. 72: fin de experimento nº8, disección de extremidad izquierda 05: mano izquierda donante 05 y antebrazo receptor 05.

Los tiempos empleados en las disecciones desglosados por sesión de disección y componente dentro del protocolo se recogieron en la ficha modelo estandarizada para recogida de datos (Anexo III).

5.1.6.2. *Trasplante analógico:*

De nuevo, recordar que por sistema se preservaron arbitrariamente 11 cm de longitud de tendones flexores, tendones extensores y pedículos vasculonerviosos desde el pliegue de la muñeca al punto de corte, para evitar incongruencias de longitud (dado que cada pieza se comportó como donante y receptor) así como para evitar que los puntos de sutura de los elementos anteriores coincidiesen con el lugar de osteotomías-osteosíntesis, a 6 cm de la articulación radiocubital.

El primer paso fue la simulación de la reconstrucción *ad integrum* del donante. Para ello, a cada antebrazo involucrado y previamente a cualquier paso quirúrgico del trasplante, se le acopló su építosis customizada realizada por prototipado rápido a partir del TAC preoperatorio. Para la fijación de la építosis al antebrazo se utilizó una férula de termoplástico, uniendo ambos entre sí mediante cinta adhesiva (Figs. 22, 29).

El siguiente paso consistió en la osteosíntesis. Tras disección subperióstica conservadora con un periosteotomo, la osteosíntesis se realizó por el aspecto palmar de cúbito y radio mediante placa bloqueada con dos tornillos por cada extremo. Aunque cada placa dejó espacio para al menos dos tornillos por cada extremo óseo, se colocó uno solo por cada extremo por motivos de ahorro siempre que fue posible y se consiguiese estabilidad (Fig. 73).

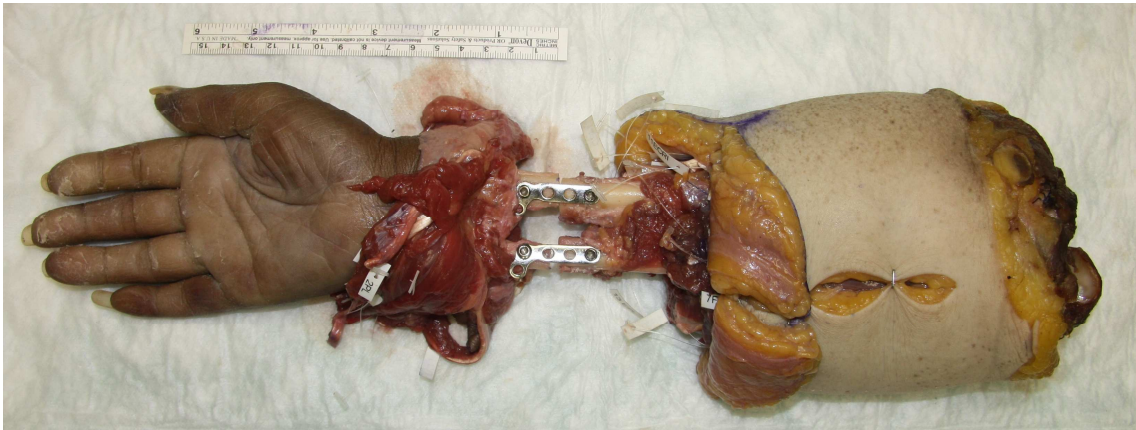


Fig. 73: osteosíntesis con placa y tornillos por aspecto palmar. Aún habiendo espacio para dos tornillos por cada lado, sólo se ha utilizado uno por ahorro de material.

A continuación, se realizaron las tenorrafias de los tendones extensores utilizando como guía las etiquetas identificadoras. Se empleó un marco *cruciate* con una sutura de nylon 3-0. Para realizar las tenorrafias se siguió el orden inverso a la disección, es decir, de profundo a superficial y de cubital a radial. Para el ajuste de la tensión de las tenorrafias, se tuvo en cuenta que no hubiese redundancia, es decir, se evitó que los tendones quedaran flácidos sin tensión, de manera que los dedos permanecieran extendidos con una flexión de muñeca de unos 20-30° (Fig. 74).

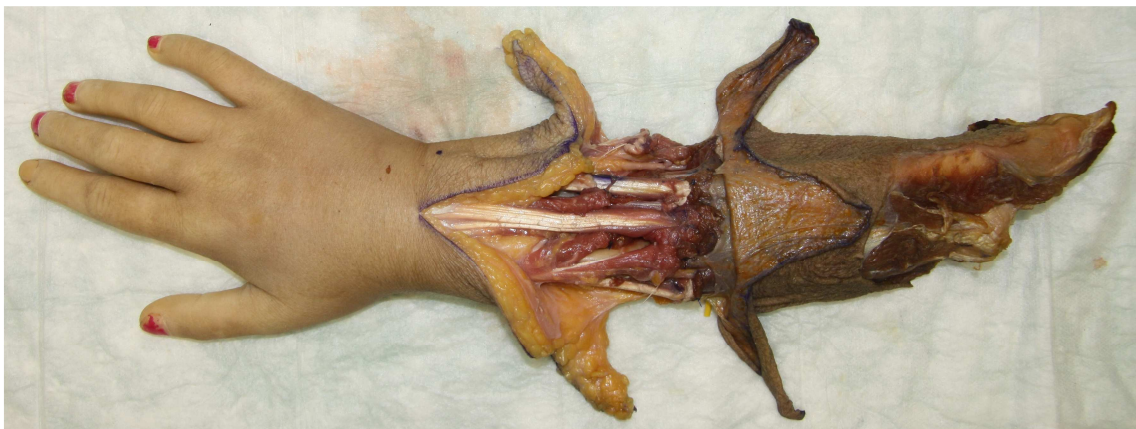


Fig. 74: tenorrafias de los tendones extensores.

Después se realizaron las suturas vasculares de los pedículos cubital y radial mediante una sutura termino-terminal con puntos sueltos de nylon 5-0.

Más tarde se realizaron las neurorrafias de los tres nervios cubital, radial y mediano, mediante suturas epineurales con puntos sueltos de nylon 8-0 (Fig. 75).

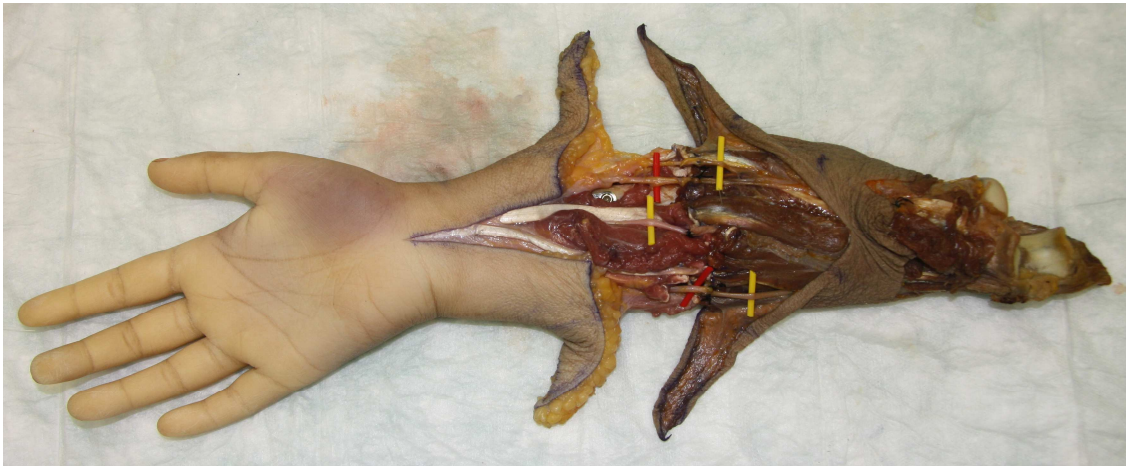


Fig. 75: anastomosis vasculonerviosas y tenorrafias de los flexores. De radial a cubital: en rojo, arterias radial y cubital; en amarillo, nervios radial, mediano y cubital.

Seguidamente se realizaron las tenorrafias de los flexores en orden inverso al de la disección, es decir, de profundo a superficial y de radial a cubital. Para las tenorrafias flexoras también se utilizó un marco *cruciate* con un nylon 3-0. Para ajustar la tensión de las tenorrafias de los flexores, se evitó la flaccidez de los mismos, buscando contrarrestar la tensión ejercida por los extensores, de manera que el resultado final se buscó que fuera lo más parecido posible a la cascada cubital natural de los dedos sin producir una flexión forzada (Fig. 75). Más tarde se realizaron las anastomosis termino-terminales de las venas superficiales cefálica y basílica utilizando una sutura de puntos sueltos de nylon 5-0, y finalmente se procedió a la readaptación cutánea y la sutura de los 4 colgajos cutáneos previamente descritos mediante grapas (B-Braun®) (Fig. 76).

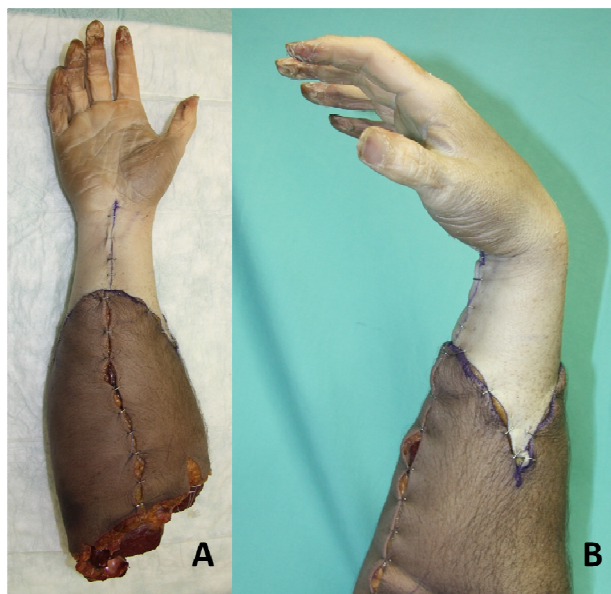


Fig. 76: A-B) colgajos cutáneos en zigzag; B) balance flexoextensor de dedos y muñeca 40°, se aprecia cascada cubital de los dedos indicando correcto balance.

Los tiempos empleados en los trasplantes desglosados por sesión de trasplante y componente dentro del protocolo también se recogieron en la ficha modelo estandarizada para recogida de datos (Anexo III).

Una vez finalizado el trasplante, se le hizo a cada uno de ellos un TAC de las mismas características que los realizados antes de las disecciones, aunque en este caso, sin contraste. Finalmente, las piezas se volvieron a conservar nuevamente en el congelador del IBIS a -28°C.

5.1.7. Resultados del protocolo quirúrgico virtual: disección y trasplante virtual de extremidades superiores:

5.1.7.1. Disección virtual:

Las disecciones virtuales tuvieron lugar tras haberse realizado el TAC postrasplante en cada uno de los respectivos experimentos que se indican a continuación:

- Experimento 3: trasplante de mano izquierda 02 a antebrazo izquierdo 01.
- Experimento 5: trasplante de mano izquierda 03 a antebrazo izquierdo 02.
- Experimento 7: trasplante de mano izquierda 04 a antebrazo izquierdo 03.
- Experimento 9: trasplante de mano izquierda 05 a antebrazo izquierdo 04.
- Experimento 11: trasplante de mano izquierda 06 a antebrazo izquierdo 05.
- Experimento 12: trasplante de mano izquierda 01 a antebrazo izquierdo 06.
- Experimento 15: trasplante de mano derecha 08 a antebrazo derecho 07.
- Experimento 17: trasplante de mano izquierda 09 a antebrazo derecho 08.
- Experimento 19: trasplante de mano izquierda 10 a antebrazo izquierdo 09.
- Experimento 21: trasplante de mano derecha 11 a antebrazo derecho 10.
- Experimento 23: trasplante de mano derecha 12 a antebrazo derecho 11.
- Experimento 24: trasplante de mano derecha 07 a antebrazo derecho 12.

Para realizarlas se construyeron en VirSSPA los biomodelos 3D a partir de los archivos DICOM de los TAC prequirúrgicos. A continuación, se segmentaron los diferentes tejidos usando las técnicas de segmentación por umbrales y segmentación por semilla, dependiendo de las características de cada uno de los tejidos analizados: piel, sistema vascular, sistema óseo, material de osteosíntesis, y tejidos blandos para cada uno de los especímenes virtuales.

La Tabla 71 muestra de manera esquemática la secuencia de las disecciones y segmentaciones, así como los trasplantes tanto reales como virtuales:

		ANTEBRAZO													
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12		
MANO	01	0101	0102	0103	0104	0105	0106								
	02	0201	0202	0203	0204	0205	0206								
	03	0301	0302	0303	0304	0305	0306								
	04	0401	0402	0403	0404	0405	0406								
	05	0501	0502	0503	0504	0505	0506								
	06	0601	0602	0603	0604	0605	0606								
	07							0707	0708	0709	0710	0711	0712		
	08							0807	0808	0809	0810	0811	0812		
	09							0907	0908	0909	0910	0911	0912		
	10							1007	1008	1009	1010	1011	1012		
	11							1107	1108	1109	1110	1111	1112		
	12							1207	1208	1209	1210	1211	1212		

xxxx	ATC analógicos realizados		
xxxx	ATC digitales pendientes de realizar		
1212	Modelo a comparar, mano y antebrazos		

Tabla 71: diagrama del proyecto, con las disecciones y segmentaciones, así como los ATC tanto reales como virtuales. Incluye clave explicativa.

De esta manera se dispone de 12 extremidades control (cuadrados blancos), 12 ATC de manos analógicos realizados (cuadrados grises) y 60 ATC de manos digitales 3D obtenidos de las combinaciones de cada uno de los seis elementos derechos y de los seis izquierdos (48 cuadrados azules, mas 12 blancos que también se trasplantaron analógicamente) con los otros cinco elementos de cada grupo según lateralidad.

Los 12 casos control, sus disecciones y ATCs analógicos así como los virtuales, fueron codificados con una referencia para ser almacenados y posteriormente localizados fácilmente en el servidor Fab-Lab del HUVR (Tablas 72-77):

Ref. Alo ATC	Ref. Fab_Lab	DICOM	Biomodelo virtual
0101	Caso 1263		
0202	Caso 1264		
0303	Caso 1270		
0404	Caso 1294		
0505	Caso 1302		
0606	Caso 1316		
0707	Caso 1319		
0808	Caso 1321		
0909	Caso 1329		
1010	Caso 1337		
1111	Caso 1344		
1212	Caso 1391		

Tabla 72: referencias codificadas de los 12 casos de control para almacenamiento en el servidor.

[illegible]

Tabla 73: localizadores de cada uno de los 12 modelos de los casos de control en el servidor Fab-Lab del proyecto.

Ref. Alo ATC	Ref. Fab_Lab	DICOM	Biomodelo virt
0201	Caso 1269		
0103	Caso 1273		
0302	Caso 1299		
0504	Caso 1315		
0605	Caso 1317		
0406	Caso 1318		
0807	Caso 1322		
0908	Caso 1330		
1009	Caso 1342		
1110	Caso 1345		
1211	Caso 1392		
0712	Caso 1403		

Tabla 74: referencias de los 12 ATC de extremidad superior analógicos realizados.

[illegible]

Tabla 75: localizadores de cada uno de los 12 modelos de ATC analógicos en el servidor Fab-Lab del proyecto.

MANO	Ref. Fab_Lab					Referencia	
01	Caso 1530					Caso 1273	0103
02	Caso 1531					Caso 1269	0201
03	Caso 1532					Caso 1299	0302
04	Caso 1533					Caso 1318	0406
05	Caso 1534					Caso 1315	0504
06	Caso 1535					Caso 1317	0605
07	Caso 1536					Caso 1392	0712
08	Caso 1537					Caso 1322	0807
09	Caso 1538					Caso 1330	0908
10	Caso 1539					Caso 1342	1009
11	Caso 1540					Caso 1345	1110
12	Caso 1541					Caso 1392	1211

Tabla 76: secuencia de disecciones virtuales para la obtención de las 12 manos (y sus referencias en el servidor) en los ATC de manos experimentales analógicos realizados.

ANTEBRAZO	Ref. Fab_Lab					Referencia		Disecado
01	Caso 1542					Caso 1269	►	1531
02	Caso 1543					Caso 1299	►	1532
03	Caso 1544					Caso 1273	►	1530
04	Caso 1545					Caso 1315	►	1534
05	Caso 1546					Caso 1317	►	1535
06	Caso 1547					Caso 1318	►	1533
07	Caso 1548					Caso 1322	►	1537
08	Caso 1549					Caso 1330	►	1538
09	Caso 1550					Caso 1342	►	1539
10	Caso 1551					Caso 1345	►	1540
11	Caso 1552					Caso 1392	►	1541
12	Caso 1553					Caso 1403	►	1536

Tabla 77: secuencia de disecciones virtuales para la obtención de los 12 antebrazos utilizados (y sus referencias en el servidor) en los ATC de manos experimentales analógicos realizados.

5.1.7.2. Trasplante virtual:

							Referencia		
IZQUIERDA	Ref. Fab_Lab						D mano	R antebrazo	
0102	Caso 1554						Caso 1530	Caso 1543	
0104	Caso 1555						Caso 1530	Caso 1545	
0105	Caso 1556						Caso 1530	Caso 1546	
0106	Caso 1557						Caso 1530	Caso 1547	
0203	Caso 1558						Caso 1531	Caso 1544	
0204	Caso 1559						Caso 1531	Caso 1545	
0205	Caso 1560						Caso 1531	Caso 1546	
0206	Caso 1561						Caso 1531	Caso 1547	
0301	Caso 1562						Caso 1532	Caso 1542	
0304	Caso 1563						Caso 1532	Caso 1545	
0305	Caso 1564						Caso 1532	Caso 1546	
0306	Caso 1565						Caso 1532	Caso 1547	
0401	Caso 1566						Caso 1533	Caso 1542	
0402	Caso 1567						Caso 1533	Caso 1543	
0403	Caso 1568						Caso 1533	Caso 1544	
0405	Caso 1569						Caso 1533	Caso 1546	
0501	Caso 1570						Caso 1534	Caso 1542	
0502	Caso 1571						Caso 1534	Caso 1543	
0503	Caso 1572						Caso 1534	Caso 1544	
0506	Caso 1573						Caso 1534	Caso 1547	
0601	Caso 1574						Caso 1535	Caso 1542	
0602	Caso 1575						Caso 1535	Caso 1543	
0603	Caso 1576						Caso 1535	Caso 1544	
0604	Caso 1577						Caso 1535	Caso 1545	

Tabla 78: ATC de manos virtuales realizados en extremidades izquierdas con VirSSPA.
Columna izquierda los dos primeros números indican la mano, los dos últimos el antebrazo.

DERECHAS	Ref. Fab_Lab					D mano	R antebrazo
0708	Caso 1578					Caso 1536	Caso 1549
0709	Caso 1579					Caso 1536	Caso 1550
0710	Caso 1580					Caso 1536	Caso 1551
0711	Caso 1581					Caso 1536	Caso 1552
0809	Caso 1582					Caso 1537	Caso 1550
0810	Caso 1583					Caso 1537	Caso 1551
0811	Caso 1584					Caso 1537	Caso 1552
0812	Caso 1585					Caso 1537	Caso 1553
0907	Caso 1586					Caso 1538	Caso 1548
0910	Caso 1587					Caso 1538	Caso 1551
0911	Caso 1588					Caso 1538	Caso 1552
0912	Caso 1589					Caso 1538	Caso 1553
1007	Caso 1590					Caso 1539	Caso 1548
1008	Caso 1591					Caso 1539	Caso 1549
1011	Caso 1592					Caso 1539	Caso 1552
1012	Caso 1593					Caso 1539	Caso 1553
1107	Caso 1594					Caso 1540	Caso 1548
1108	Caso 1595					Caso 1540	Caso 1549
1109	Caso 1596					Caso 1540	Caso 1550
1112	Caso 1597					Caso 1540	Caso 1553
1207	Caso 1598					Caso 1541	Caso 1548
1208	Caso 1599					Caso 1541	Caso 1549
1209	Caso 1600					Caso 1541	Caso 1550
1210	Caso 1601					Caso 1541	Caso 1551

Tabla 79: ATC de manos virtuales realizados en extremidades derechas con VirSSPA.
Columna izquierda los dos primeros números indican la mano, los dos últimos el antebrazo.

Las Tablas 78-79 muestran como se referencian los ATC de manos virtuales realizados con VirSSPA, combinando cada uno de los 12 antebrazos con cada una de las restantes cinco manos disponibles, respetando su lateralidad.

Por último, todas las opciones de donante para cada uno de los antebrazos utilizados en los experimentos se compararon entre sí siguiendo la siguiente planificación:

COMPARAR	Ref. Fab_Lab						Referencias						
	Caso 1602			0101	con	0201	0301	0401	0501	0601			
	Caso 1603			0202	con	0102	0302	0402	0502	0602			
	Caso 1604			0303	con	0103	0203	0403	0503	0603			
	Caso 1605			0404	con	0104	0204	0304	0504	0604			
	Caso 1606			0505	con	0105	0205	0305	0405	0605			
	Caso 1607			0606	con	0106	0206	0306	0406	0506			
	Caso 1608			0707	con	0807	0907	1007	1107	1207			
	Caso 1609			0808	con	0708	0908	1008	1108	1208			
	Caso 1610			0909	con	0709	0809	1009	1109	1209			
	Caso 1611			1010	con	0710	0810	0910	1110	1210			
	Caso 1612			1111	con	0711	0811	0911	1011	1211			
	Caso 1613			1212	con	0712	0812	0912	1012	1112			

xxxx	ATC analógicos								
xxxx	ATC digitales zar								
1212	Modelo a comparar, mano y antebrazos 12								
0103	ATC analógico mano 01 en antebrazo 03								

Tabla 80: opciones de mano donante para cada uno de los antebrazos receptores según criterio de lateralidad. Incluye clave explicativa.

Estos trasplantes virtuales (ejemplos Figs. 77-78) fueron la base para que posteriormente el panel de expertos en ATC juzgara el grado de concordancia de las diferentes manos donantes virtuales para cada antebrazo virtual receptor, en función de los parámetros validados como requisitos para la selección del donante idóneo para un caso (2.2.3. *Selección de donantes*).



Fig. 77: vistas dorsal y volar de: reconstrucción virtual de extremidades izquierdas 03 (gris, izquierda) y 04 (blanco, centro), y ATC virtual de mano izquierda 04 a antebrazo izquierdo 04 (amarillo).

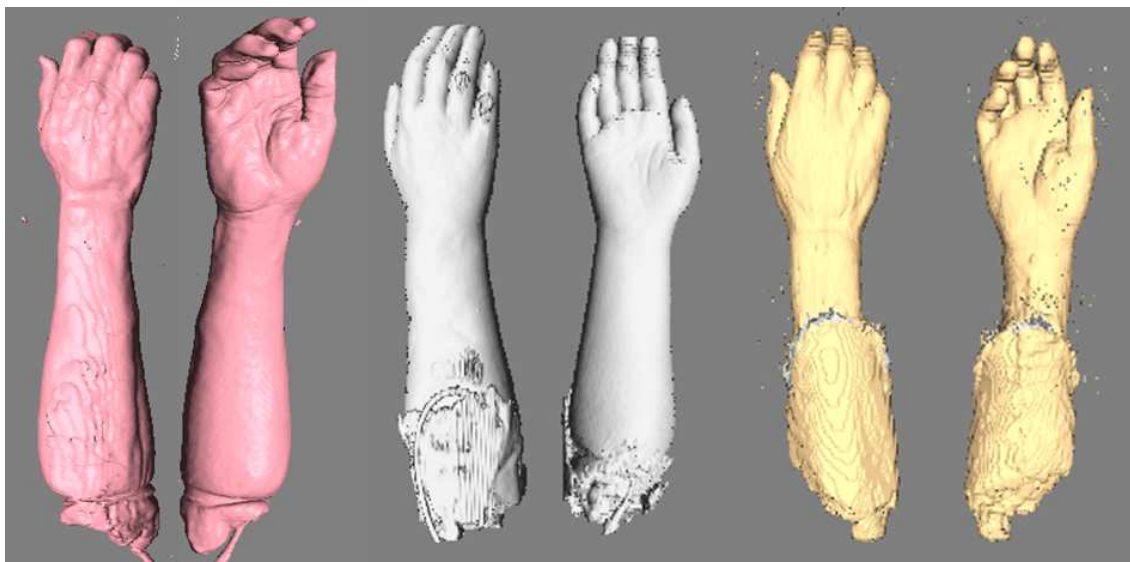


Fig. 78: vistas dorsal y volar de: reconstrucción virtual de extremidades derechas 07 (rosa) y 09 (gris), y ATC virtual de mano derecha 07 a antebrazo derecho 09 (amarillo).

5.2- Fase clínica, alotrasplante de extremidad superior bilateral en paciente real:

Toda la información y conocimientos adquiridos de la revisión bibliográfica sobre el estado del arte en la actualidad, así como en el capítulo experimental en laboratorio, se aplicaron al diseño y elaboración de unos protocolos específicos para la realización de un ATC bilateral en nuestro potencial paciente receptor, cuyas características ya se han expuesto anteriormente.

5.2.1. Equipo multidisciplinar para la realización del ATC de extremidad superior en el HUVR:

Dada la complejidad de estos casos, la mejor y única manera de afrontarlos es mediante un equipo multidisciplinar involucrado, que garantice las máximas probabilidades de éxito no sólo en la ejecución de la cirugía, sino también y de manera no menos importante, en la selección de donantes y receptores, la planificación de la cirugía, la rehabilitación y seguimiento del paciente, y la monitorización y tratamiento del rechazo. Sólo así se conseguirán los mejores resultados funcionales. De otro modo, el ATC de extremidad superior estará condenado al fracaso antes de su inicio (16,26,38).

Una vez aprobado por las diferentes instituciones, tuvieron lugar varias reuniones para formar un equipo multidisciplinar que aborde este ATC de manera global, garantizando una planificación y ejecución óptima del trasplante. El equipo multidisciplinar está formado por especialistas de diferentes servicios del HUVR: Cirugía Plástica, Cirugía Ortopédica y Traumatología, Inmunología, Trasplantes, Radiología, Rehabilitación, Salud Mental, Medicina Preventiva, Enfermedades Infecciosas, UCI de Trasplantes, Anestesia, Anatomía Patológica, Enfermería y Fisioterapia.

Todos los integrantes de los diferentes Servicios involucrados en este equipo multidisciplinar se exponen en la siguiente visión esquemática:

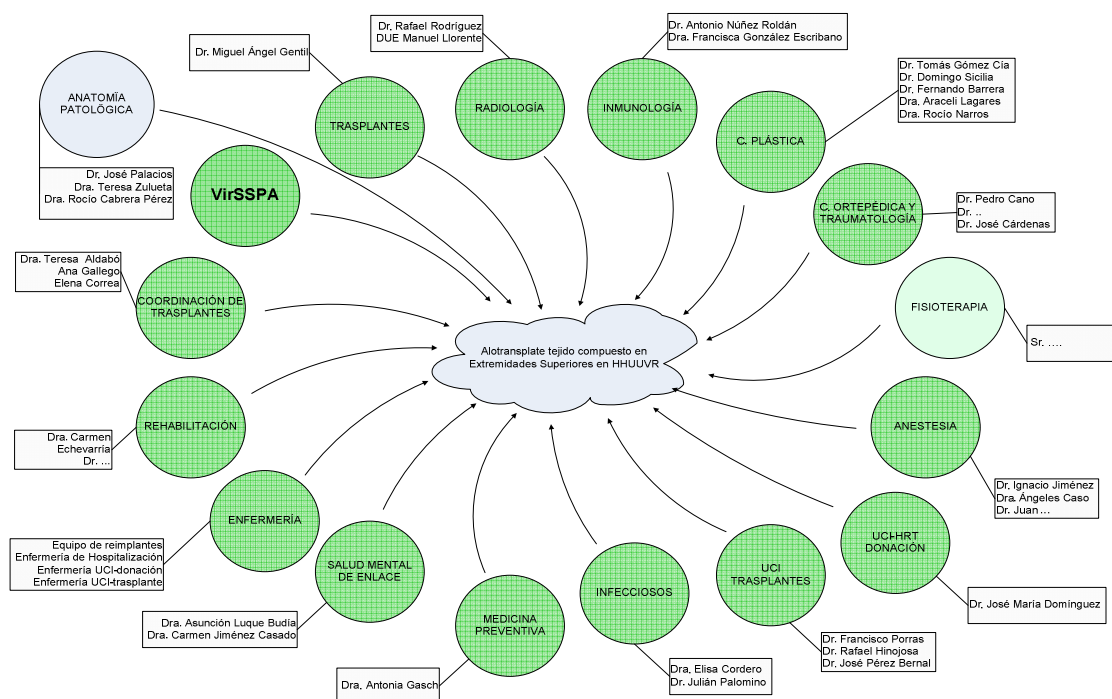


Fig. 79: integrantes del equipo multidisciplinar encargado de la planificación, realización y seguimiento del ATC bilateral de extremidad superior.

5.2.2. Coordinación del equipo multidisciplinar para la preparación y realización del ATC de extremidad superior, y seguimiento del paciente trasplantado:

La coordinación y funcionamiento de un equipo multidisciplinar de estas dimensiones es compleja, lo que puede dar lugar a errores de comunicación, dilación en las distintas etapas y errores en la ejecución de las tareas asignadas a cada integrante. Para evitarlo, el modo en el que se coordinará este equipo será mediante la metodología del Diseño de Procesos Asistenciales Integrados, desarrollada por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Dicha metodología estructura el proceso asistencial del paciente en distintos niveles de arquitectura, del Nivel I (el más macro) al IV (el más micro, desarrollado por una pequeña fracción). El punto más fuerte de esta metodología es que consigue condensar grandes cantidades de información compleja sobre procedimientos en diagramas y esquemas. Esto facilita que en todo momento, independientemente de la fase del ATC en la que se encuentre el equipo multidisciplinar, siempre se puede acudir a estos diagramas para saber qué hacer y cómo proceder ante cualquier situación, desde la valoración de un potencial donante hasta las revisiones y monitorización del rechazo crónico una vez realizado el ATC de forma exitosa. Cada especialista sabe cuando debe actuar y en qué fase concreta de todo el procedimiento.

A continuación, se muestra la arquitectura del Proceso de ATC para nuestro paciente (Figs. 80-87):

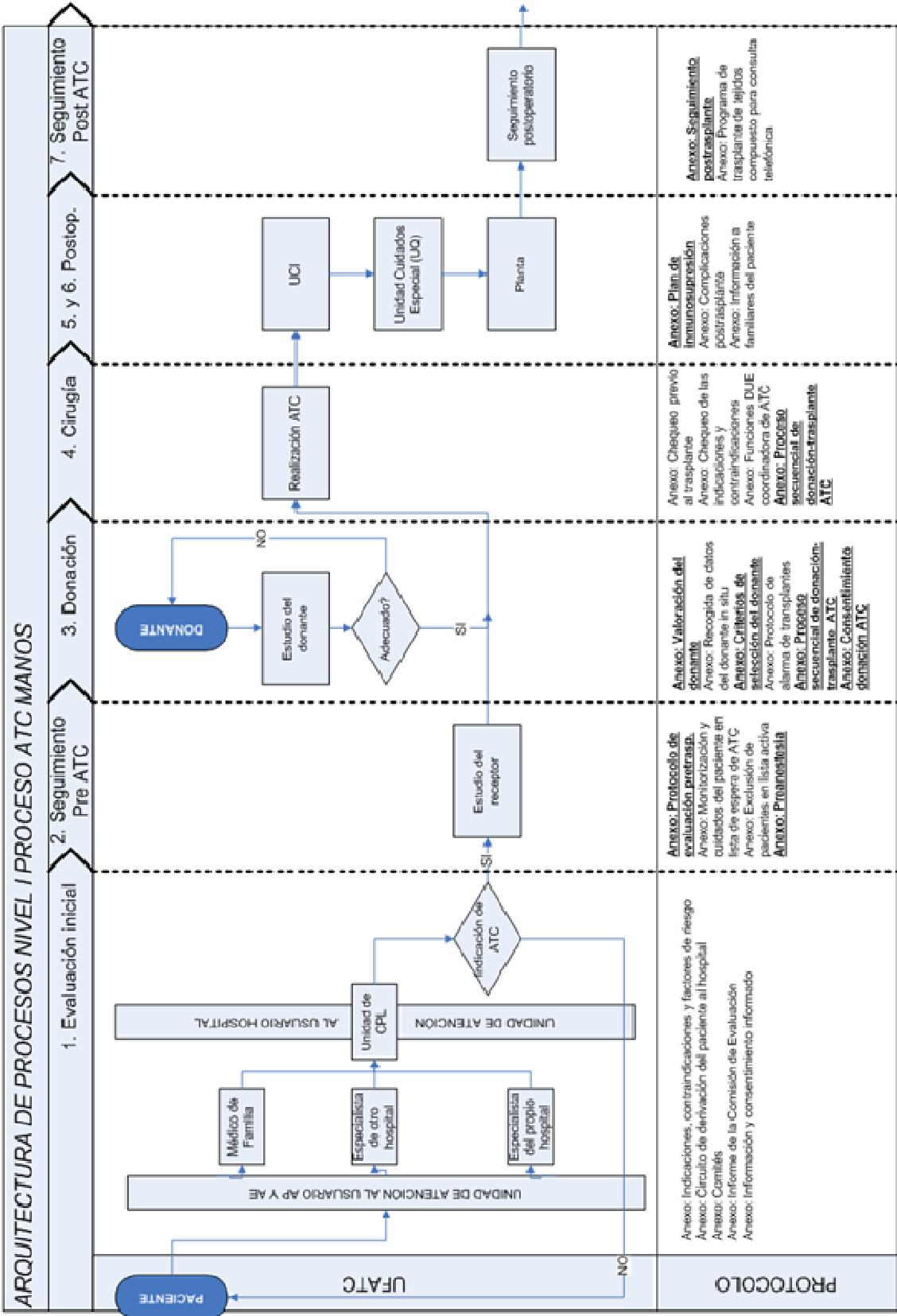


Fig. 80: arquitectura de procesos, Nivel I: visión macro global del proceso.

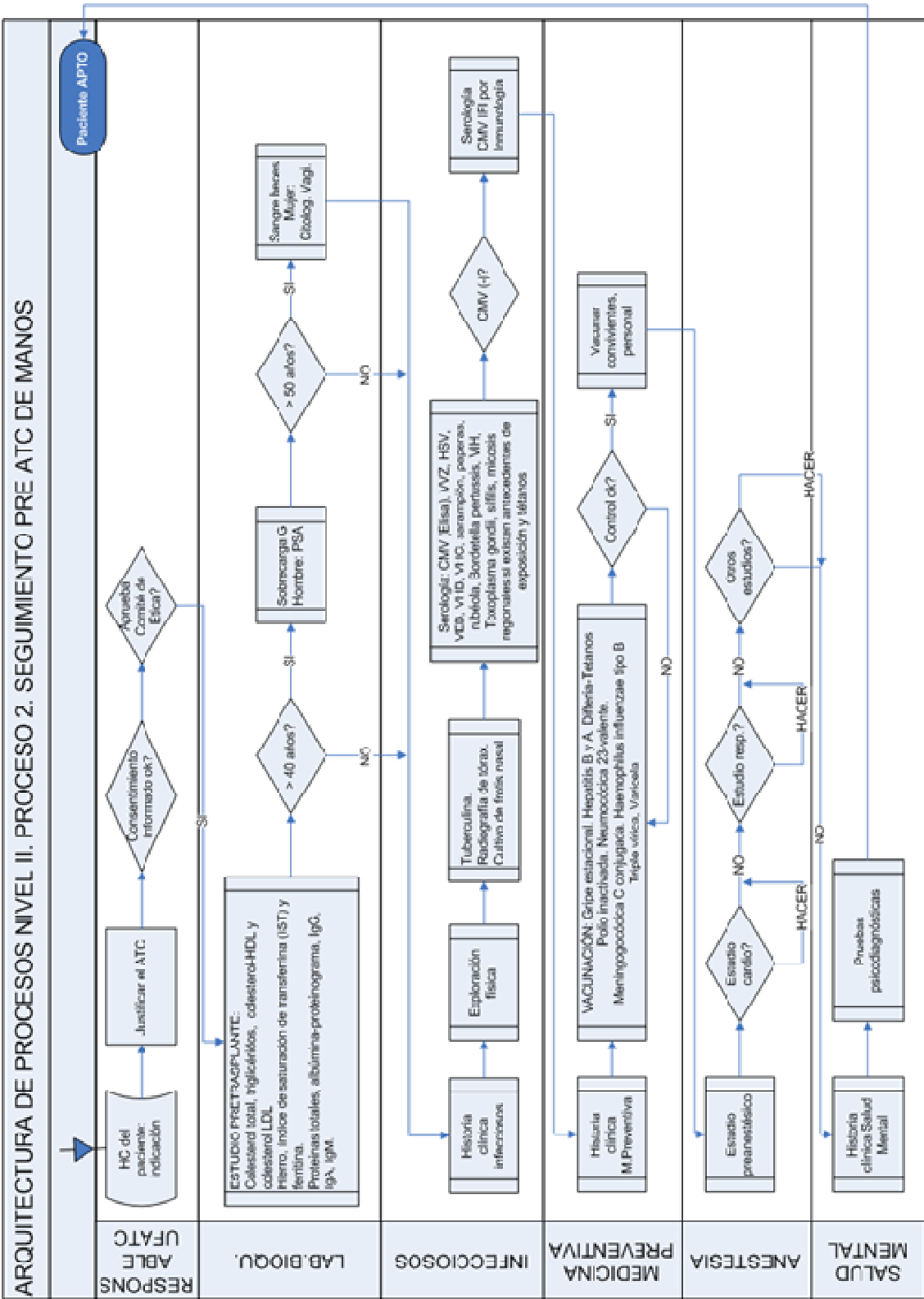


Fig. 81: arquitectura de procesos, Nivel II: estudio y selección de potenciales receptores. Se indica la labor y momento de actuación de cada especialista.

ARQUITECTURA DE PROCESOS NIVEL II. PROCESO 3. DONACIÓN ATC MANOS

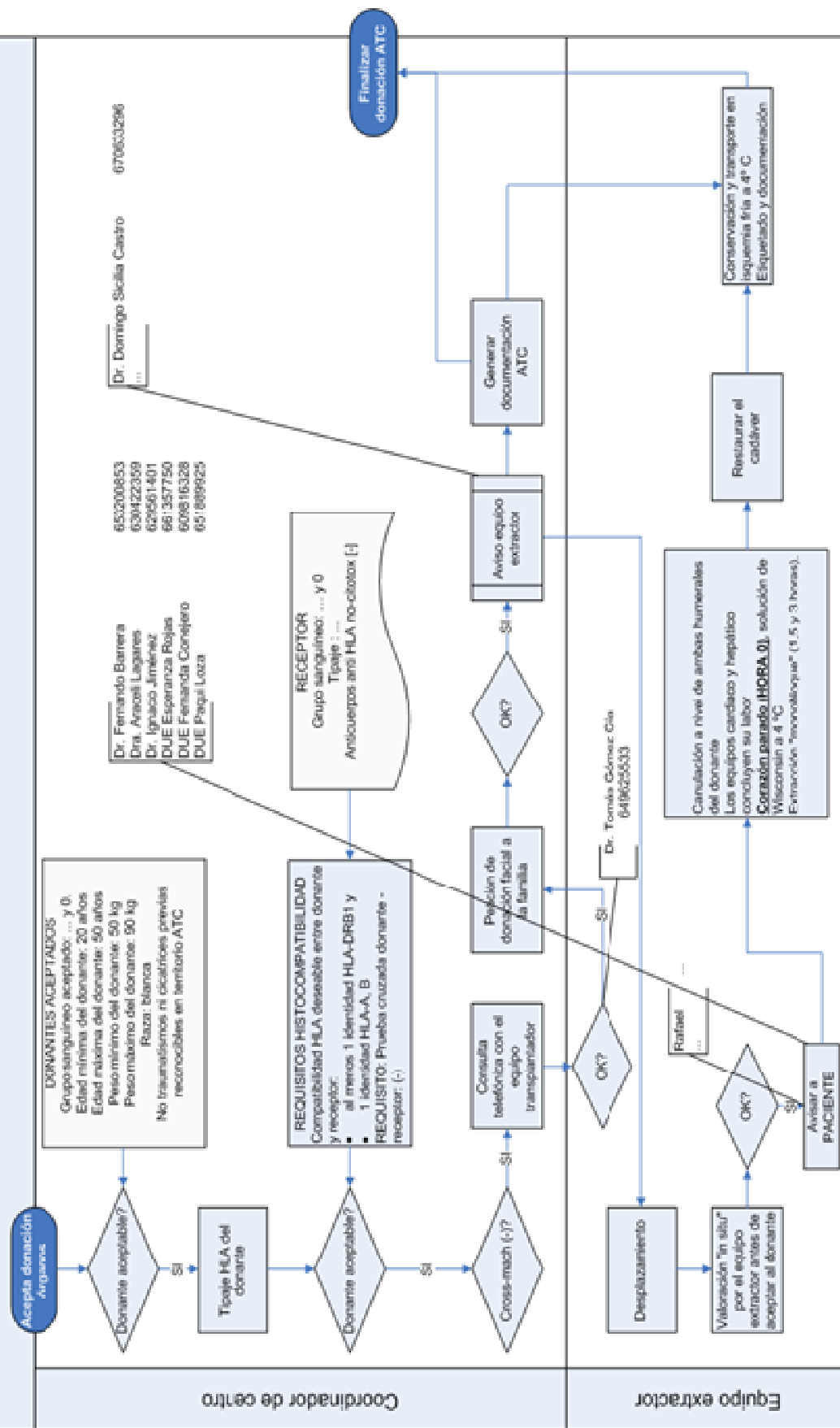


Fig. 82: arquitectura de procesos, Nivel II: proceso de donación para ATC de extremidad superior.

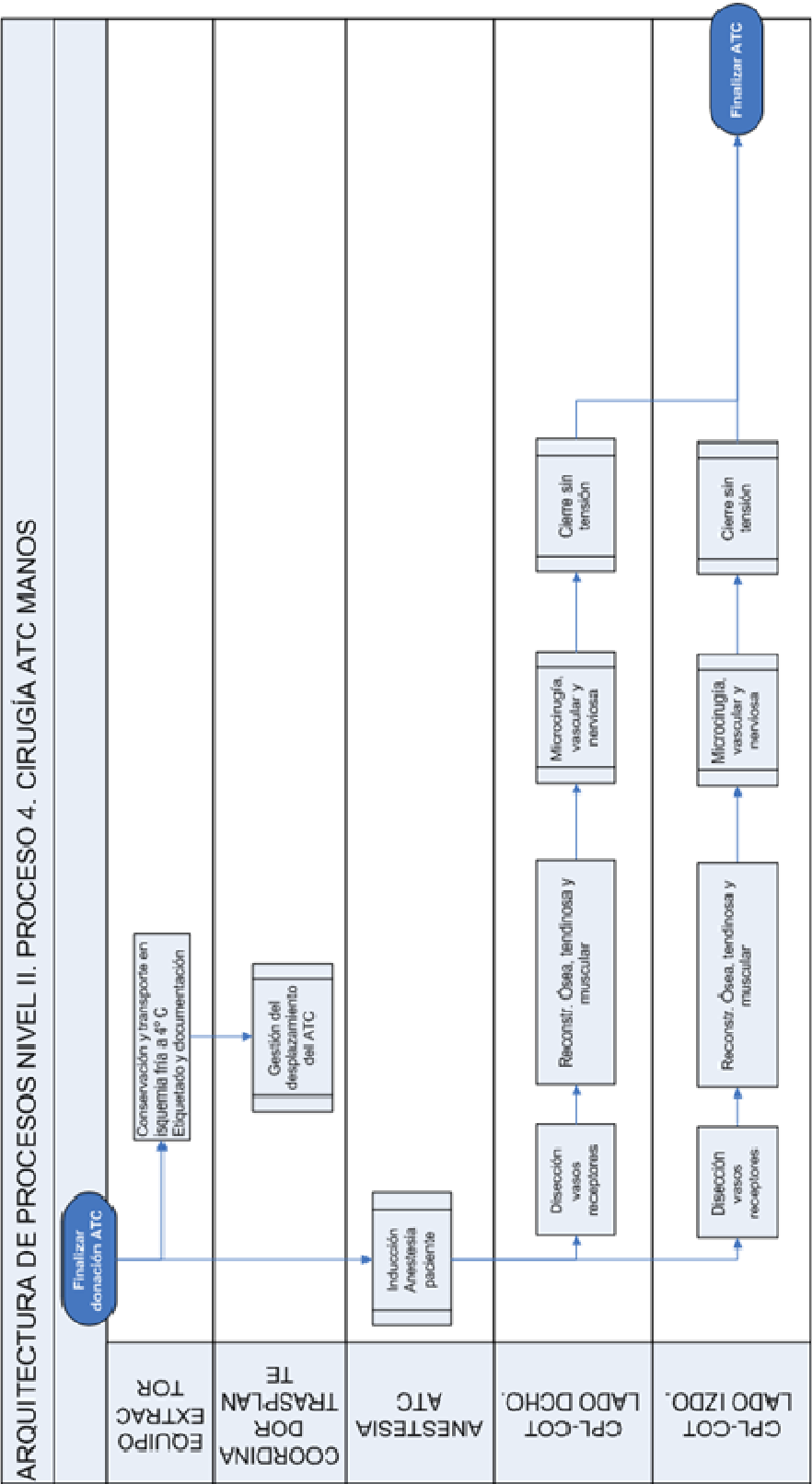


Fig. 83: arquitectura de procesos, Nivel II: protocolo quirúrgico del ATC de extremidad superior. Se indica la labor y momento de actuación de cada especialista.

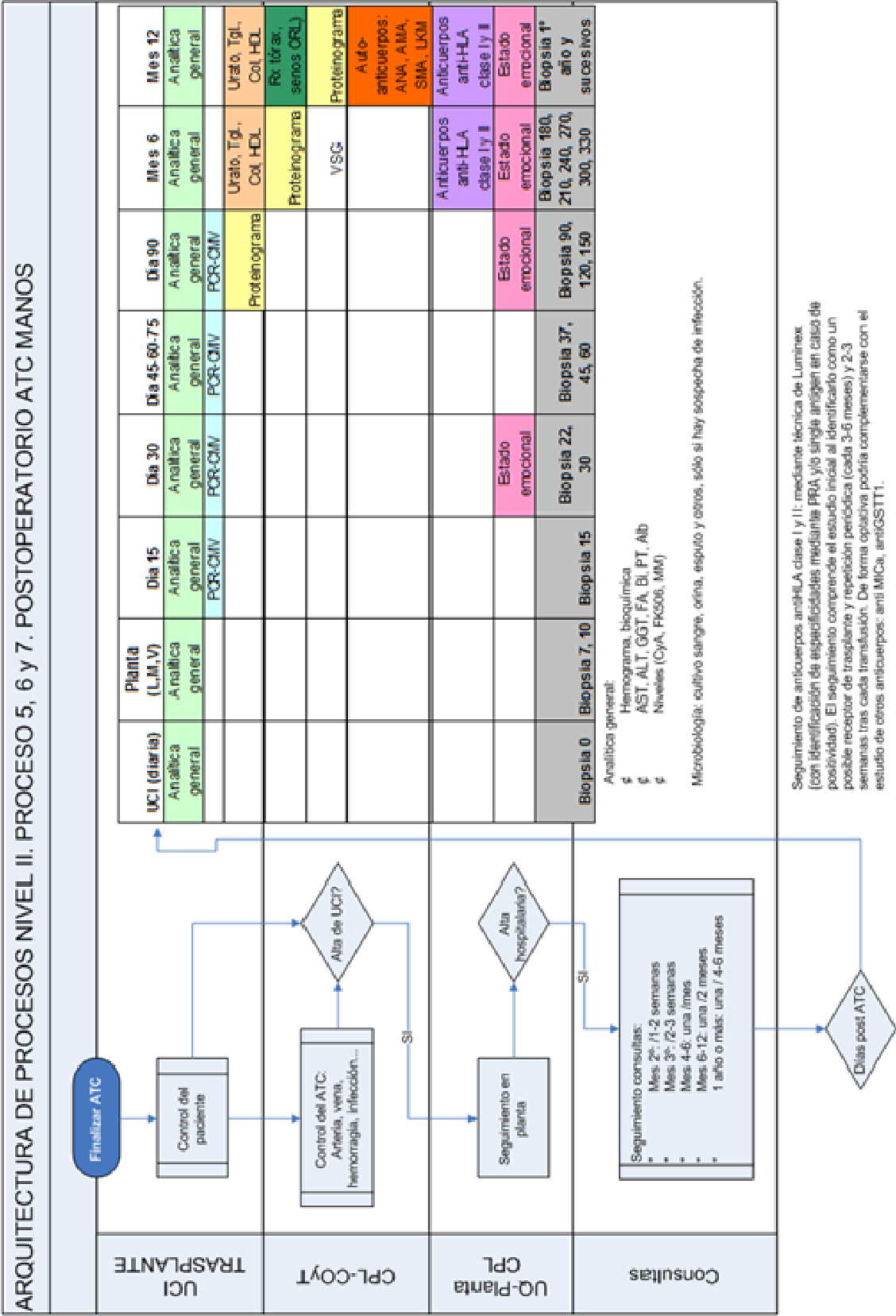


Fig. 84: arquitectura de procesos, Nivel II: protocolo de seguimiento del paciente trasplantado. Se indica la labor y momento de actuación de cada especialista.

Dentro del capítulo de seguimiento también se contempla la posibilidad de tener que resolver potenciales complicaciones. También se incluye la necesidad de realizar biopsias para la monitorización del rechazo inmunológico. Ambas quedan reflejadas en el Nivel IV de la Arquitectura de Procesos, ya que podrían realizarse en régimen de cirugía mayor (CM) o cirugía mayor ambulatoria (CMA), involucrando a una pequeña parte del equipo multidisciplinar. Para aquellas eventualidades que precisen CM:

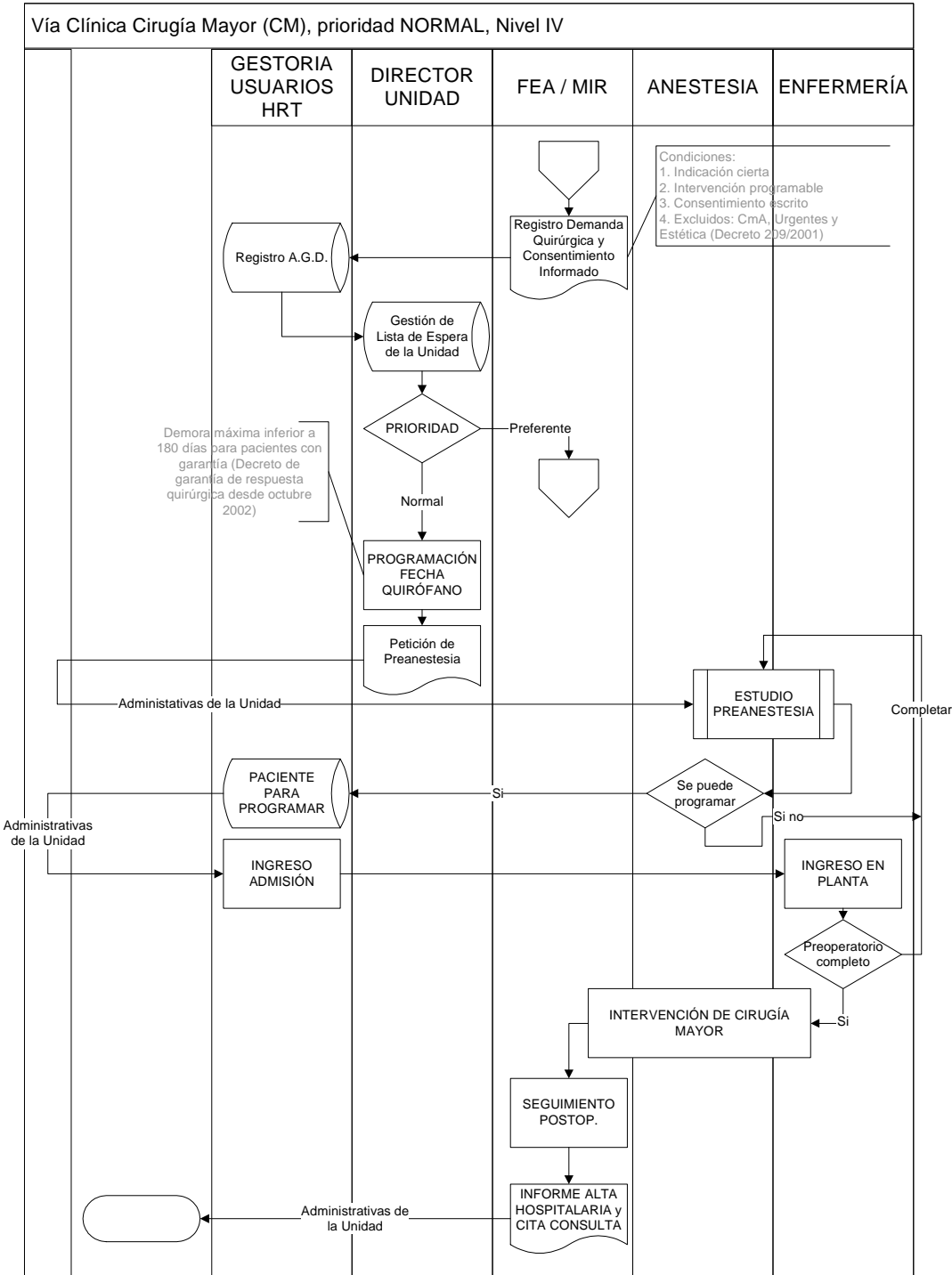


Fig. 85: protocolo ante necesidad de cirugía mayor durante el seguimiento del ATC.

En caso de que las secuelas se puedan resolver en régimen de CMA:

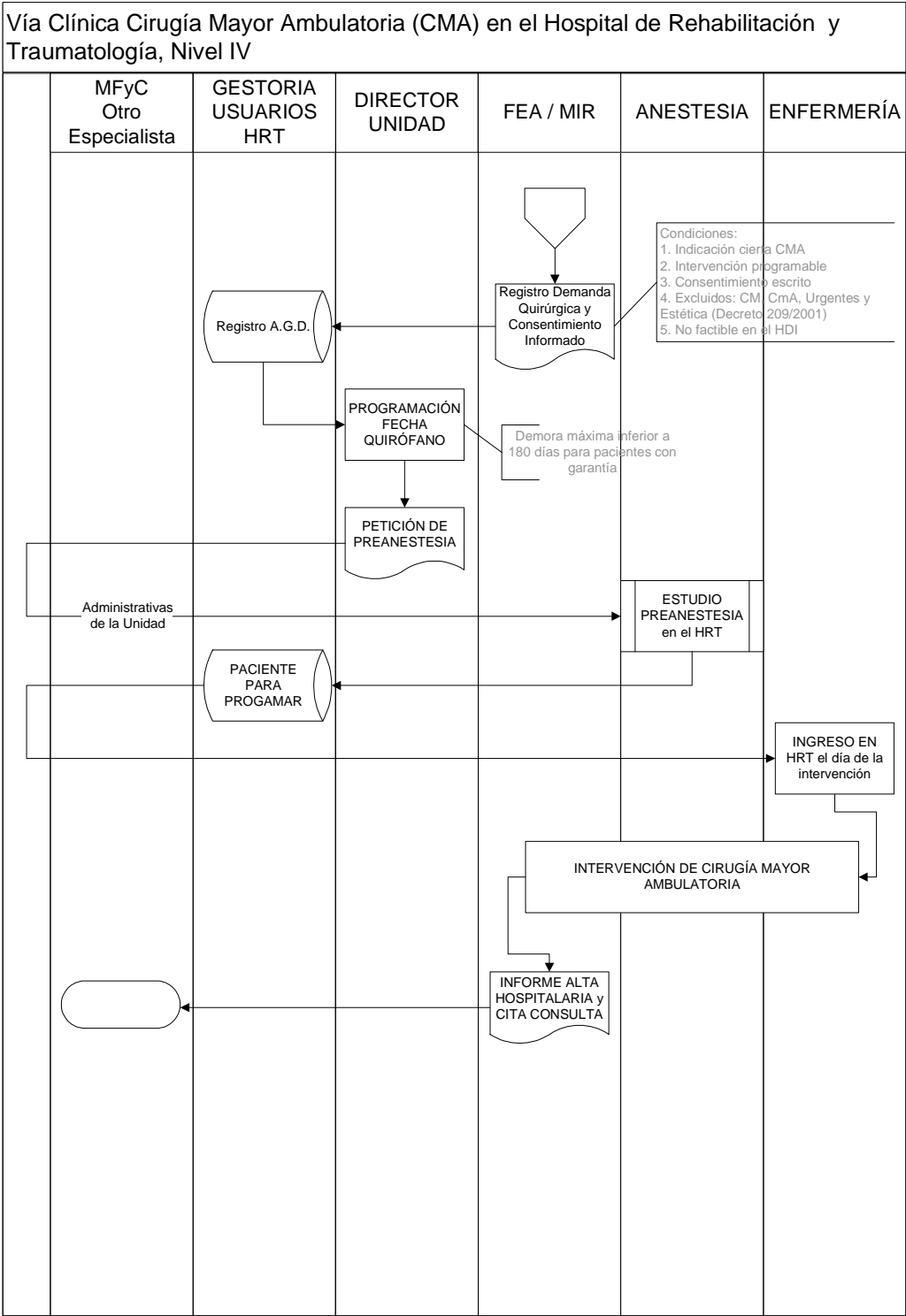


Fig. 86: protocolo ante la necesidad de CMA en el seguimiento del ATC.

En cuanto a las biopsias necesarias para el seguimiento del ATC, se pueden realizar en régimen de CMA:

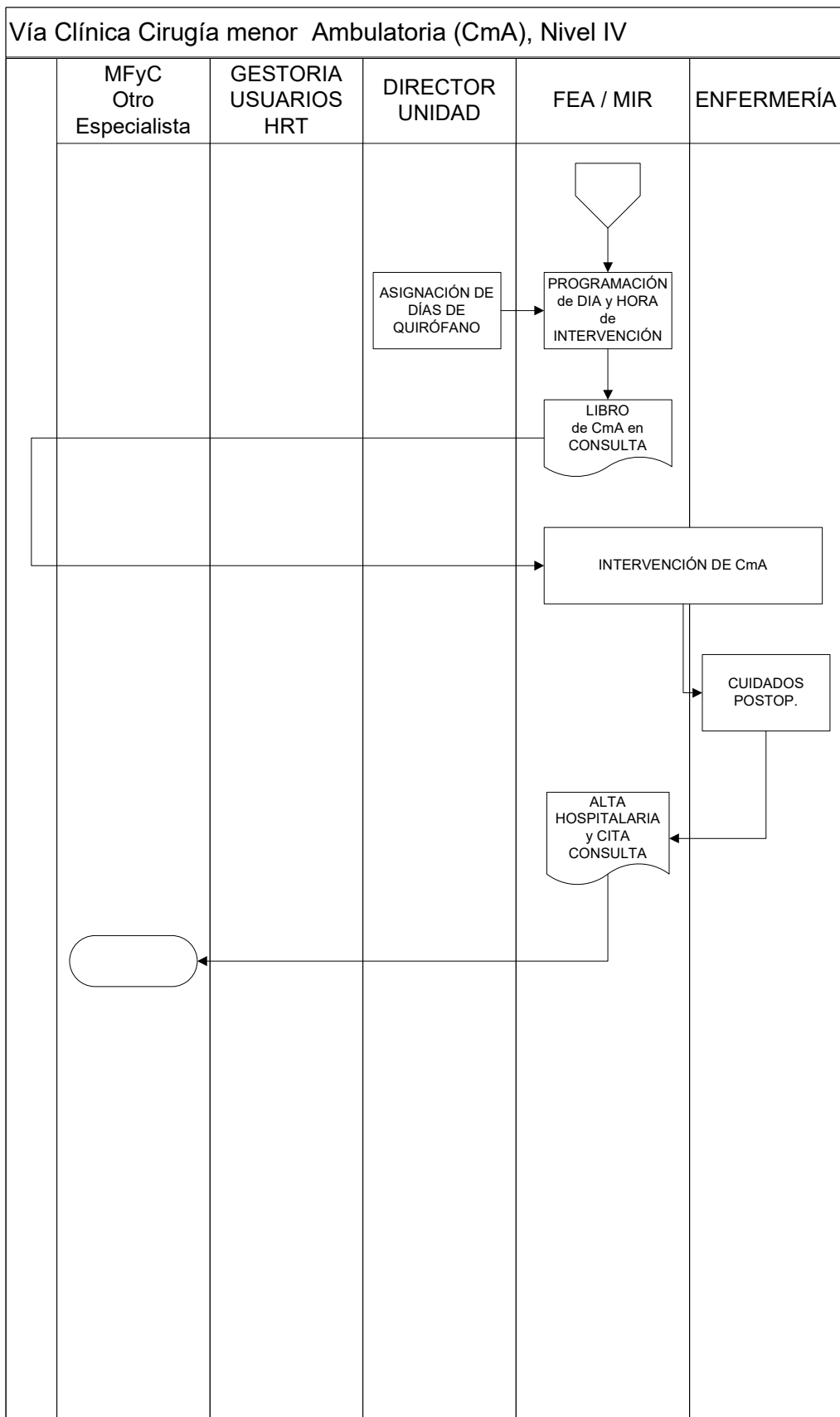


Fig. 87: protocolo para la toma de biopsias durante el seguimiento del ATC.

5.2.3. Régimen de inmunosupresión, monitorización del rechazo y profilaxis de infecciones oportunistas:

5.2.3.1. Régimen de inmunosupresión:

Para la configuración del régimen de inmunosupresión que ha de seguir nuestro paciente, se tuvieron en cuenta las indicaciones y guías clínicas actualizadas, tal y como se ha expuesto en el capítulo 2.6. *Inmunosupresión*.

Las bases de la inmunosupresión en el trasplante de extremidades superiores en el caso concreto de nuestro candidato receptor pueden resumirse en:

- El receptor presenta características favorables: joven, con buena función renal, hepática y cardíaca, sin especial riesgo vascular.
- Como factor de riesgo infeccioso el paciente era portador del virus de la hepatitis C, pero fue erradicado con tratamiento farmacológico.
- Las inmunogenicidades de los tejidos son elevadas, con una tasa muy elevada de rechazo agudo precoz. El rechazo es predominantemente mediado por células T, con buena respuesta a los tratamientos habituales.
- No parece existir una frecuencia importante de rechazo crónico, aunque no se dispone de suficiente información acerca del desarrollo de anticuerpos donante-específicos.
- Práctica actual: el uso de inducción es casi universal (incluyendo 50% de antitimocitos y 25% de antiCD25, más alentuzumab, no disponible en nuestro país). La pauta de mantenimiento inicial más extendida consiste en esteroides, tacrolimus y micofenolato, aunque se ha recurrido a los inhibidores de mTOR como segunda línea en cierto número de casos.

A la vista de los datos anteriores, la inmunosupresión inicial debe ser potente, similar a la empleada con TOS muy inmunogénicos como el páncreas, o en pacientes de riñón con riesgo inmunológico medio-elevado. En los casos sin especial riesgo inmunológico (primer trasplante y ausencia de anticuerpos anti-HLA preformados), puede optarse por la inducción con anti-CD25, reservando la timoglobulina para la eventualidad de rechazos corticorresistentes.

Por todo ello, la inmunosupresión propuesta para nuestro paciente es un esquema para ATC de extremidad superior sin especial riesgo inmunológico: basiliximab + MMF + esteroides + tacrolimus:

- Inducción con basiliximab (nombre comercial, Simulect), administrado en perfusión durante 15-30 minutos:
 - 1ª dosis, 20 mg pretrasplante o en las seis primeras horas postrasplante.
 - 2ª dosis, 20 mg, al 4º día tras el trasplante.
- Terapia de mantenimiento:
 - Esteroides:
 - Metilprednisolona intravenosa:
 - 500 mg en perfusión de 15-30 minutos antes de desclampar anastomosis.

- Día 1º-2º: 125 mg.
- Prednisona oral al desayuno:
 - Días 3º-5º: 60 mg/día.
 - Días 5º-10º: 30 mg/día.
 - Días 11º-30º: 15 mg/día.
 - Días 31º-60º: 10 mg/día.
 - Días 60º-90º: 7,5 mg/día.
 - Día 91º (3º mes): 5 mg/día.

En los casos de evolución inadecuada, se retrasará la disminución de esteroides.
- Micofenolato (nombre comercial, Cellcept):
 - 1ª dosis de 1000 mg pretrasplante, oral o intravenoso.
 - Continuar desde el postoperatorio inmediato, oral o intravenoso.
 - 1º mes: 1000 mg/12 horas. Puede fraccionarse más si es preciso. En caso de intolerancia plantear el paso a micofenolato sódico (nombre comercial, Myofortic) a dosis equivalentes.
 - Resto del 1º año: 500-1000 mg/12 horas (una hora antes del desayuno y la cena), dependiendo de la tolerancia y del resto de inmunosupresión (dosis más altas con niveles reducidos de tacrólimus).
- Tacrólimus (nombre comercial, Prograf)
 - 1ª dosis pretrasplante: 0,10 mg/Kg por vía oral.
 - Continuar en el postoperatorio inmediato a 0,10 mg/Kg/12 horas (una hora antes de desayuno y cena), ajustando para mantener niveles:
 - Días 1º-60º: 10-15 ng/ml.
 - Tras el 60º día: 6-12 ng/ml, bajando a lo largo del 1º año.
 - Al 1º mes puede pasarse a Advagraf a igual dosis diaria.
 - Se administrará tacrólimus tópico (nombre comercial, Protopic) al 0,1%, dos veces al día durante dos meses, a partir del 10º día del trasplante y en caso de aparecer rechazo clínico.

5.2.3.2. Monitorización clínica del rechazo:

Se realizará a través de biopsias de piel. El desarrollo de un infiltrado celular en la piel, con deposición de inmunoglobulinas o complemento, edema, necrosis celular, hiperplasia de la íntima y fibrosis son los signos que se deben monitorizar para diagnosticar el rechazo.

Actualmente la biopsia de tejido trasplantado es el único método para diagnosticar el rechazo, y las decisiones de cambio de tratamiento inmunológico deben basarse en los resultados de las mismas según la clasificación de Banff modificada (96).

El protocolo de actuación para la toma y procesamiento de biopsias es el siguiente:

- La hoja de petición del estudio histopatológico debe ser identificada, de manera visible, como “Urgente”.

- La hoja de petición del estudio histopatológico debe incluir los datos identificativos del paciente, el médico solicitante, teléfono de contacto y datos clínicos.
- Los datos clínicos deben especificar:
 - Día postrasplante en el que se realiza la biopsia.
 - Zona de la que se realiza la biopsia.
 - Aspecto de la zona de toma de la biopsia: normal, eritema, edema, vesiculación, descamación, etc.
 - En el caso de existir alteraciones, indicar el porcentaje del área afectada clínicamente (inferior al 10%, 10-50% o superior al 50%).
- La medida de la biopsia-punch debe ser de 4 mm e incluir piel y tejido celular subcutáneo.
- El estudio básico de la biopsia incluirá siempre:
 - Cortes seriados teñidos con hematoxilina-eosina y tinción de PAS.
 - Estudio inmunohistoquímico de los marcadores CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, HLA-DR.
- La primera información diagnóstica se realizará telefónicamente a las 24 h en base a los hallazgos observados con las tinciones de hematoxilina-eosina y PAS. Se completará con los resultados del estudio inmunohistoquímico a las 48 h, ya que éste precisa de mayor tiempo de realización.

5.2.3.3. Profilaxis de infecciones oportunistas:

La profilaxis se centrará en diferentes aspectos relacionados con el trasplante y cubrirá un amplio espectro de posibles infecciones por oportunistas:

- Prevención de la infección de la herida quirúrgica: se administrará amoxicilina-ácido clavulánico 2 g/200 mg cinco minutos antes de la inducción anestésica. Si la pérdida de sangre es superior a un litro o la intervención dura más de dos horas se administrará una nueva dosis (2 g/200 mg) a las seis horas.
- Prevención de la infección por *Pneumocystis jiroveci*: se empleará cotrimoxazol 800/160 mg lunes, miércoles y viernes. Su espectro de actividad incluye también a *Listeria spp.*, *Nocardia spp.* y *Toxoplasma gondii*. La profilaxis debe iniciarse después de la cirugía y mantenerse durante los seis primeros meses. Hay que valorar su reinicio cuando exista rechazo o se requiera aumentar las pautas de inmunosupresión.
- Prevención de enfermedad por CMV: es siempre deseable evitar el contacto con CMV exógeno y se recomienda administrar los hemoderivados desleucocitados.
 - En pacientes seropositivos frente a CMV se realizará control de la infección por CMV mediante la realización cada dos semanas de PCR de CMV en sangre desde el día +14 al +100. A partir de entonces la determinación será mensual hasta el 6º mes y a partir de entonces se realizará si el paciente tiene clínica sugestiva (fundamentalmente epigastralgia, diarrea, síndrome viral y/o leucopenia).
 - En pacientes seronegativos con donante seropositivo se realizará determinación semanal de PCR de CMV desde el día +14 hasta el día

- +90, cada dos semanas desde el día +91 al +180 y cada mes hasta el final del primer año postrasplante.
- Si se utiliza OKT3 o timoglobulina en el contexto de un rechazo, solicitar PCR de CMV semanalmente durante el tratamiento y hasta la semana tres postratamiento.
- En caso de realizar tratamiento con ganciclovir o valganciclovir por infección-enfermedad por CMV se harán determinaciones semanales hasta la suspensión del tratamiento y después cada dos semanas durante dos meses.
- Prevención de varicela en pacientes seronegativos que han entrado en contacto con pacientes con varicela o con zoster: en estos casos se recomienda la administración precoz (antes de las 96 horas) de globulina hiperinmune para pacientes <50 kg, 125 UI/10 kg intramuscular; en >50 kg, 625 UI/10 kg. Dadas las dificultades que existen para conseguir este preparado en la actualidad, alternativamente se puede utilizar una gammaglobulina polivalente. La gammaglobulina ha de administrarse por vía intravenosa en goteo, dado el gran volumen que habría que administrar por vía intramuscular. La dosis de gammaglobulina hiperinmune es de 0,2-1 ml/Kg por vía intravenosa, a ritmo de un mililitro (20 gotas/minuto). En el caso de que se utilice inmunoglobulina inespecífica, se hará a dosis de 400-500 mg/kg.

5.2.4. Actuación ante un potencial donante:

5.2.4.1. Criterios de selección del donante:

Los siguientes criterios han sido elaborados por parte del equipo multidisciplinar del HUVR encargado del caso:

Interrelación entre la coordinación de trasplantes y el equipo extractor:

Dado que el equipo extractor tomará la decisión de aceptar al donante, es aconsejable la máxima correlación posible entre el coordinador de trasplantes hospitalario y el equipo extractor para minimizar el número de ofertas rechazadas (por la especial dificultad que tiene el conseguir que la familia autorice la donación extremidades superiores).

Características del donante multiorgánico con criterios de muerte cerebral requeridas:

- Serán excluyentes todos los criterios que se aplican al resto de donaciones de órganos sólidos.
- Consentimiento informado específico por parte de la familia para la obtención de los tejidos de las extremidades superiores.
- Características físicas:
 - Generales:

- Factores de riesgo:
 - Mayores: Dosis altas de inotropos (Dopamina >10 µgr/Kg/min, u otra amina).
 - Menores: estancia en UCI >5 días, sodio plasmático >155 mEq/l, ALT > 250 UI/l.
- Específicas:
 - Sexo masculino.
 - Edad mínima y máxima: 20 a 50 años.
 - Raza: blanca.
 - Peso: 55 a 95 kg.
 - Sin traumatismos ni cicatrices previas reconocibles en extremidades superiores.
 - Geometría compatible con el receptor.
- Grupos sanguíneos aceptados: 0+ y 0- (el potencial receptor es 0+).
- Compatibilidad HLA mínima deseable: ninguna obligatoria, deseable al menos una identidad HLA-DRB1 y una identidad HLA-A, B.
- Prueba cruzada donante – receptor (*cross-match* negativo) es imperativo.

5.2.4.2. Protocolo de actuación ante un potencial donante:

Mantenimiento del donante:

- No es necesaria la realización de una traqueotomía previa a la donación.
- Preparación del campo quirúrgico: afeitado, lavado preoperatorios convencionales con antisépticos tipo clorhexidina, etc.

Protocolo de actuación ante un potencial donante (Figs. 88-89):

- Aceptación por parte de la familia de la donación de los órganos (sin petición aún de tejidos compuestos).
- Realización del tipaje HLA del donante y prueba cruzada (*cross-match*) donante-receptor, que ha de ser negativo.
- Consulta telefónica con el equipo trasplantador antes de solicitar la donación de las extremidades superiores a la familia, para solicitar valoración de que las características sean las exigidas.
- Petición de donación de las extremidades superiores a la familia. No se le asegurará que la extracción se lleve a cabo hasta que sea visto el donante *in situ* por el equipo extractor. En caso de aceptación de la familia, comunicación inmediata al equipo extractor, que se pondrá en marcha.
- Es precisa la valoración *in situ* por el equipo extractor antes de aceptar al donante. Este se desplazará a la UCI del hospital donante del HUVR para confirmar la compatibilidad. Para ello se basarán en:
 1. Inspección física del potencial donante.
 2. Valoración de coincidencias de extremidades superiores utilizando mediciones según los resultados y las conclusiones de este proyecto.

- La técnica de extracción empleada será tipo “monobloque”, con un tiempo previsto de entre tres y cinco horas, a corazón parado, empleando la solución de preservación tipo Wisconsin a 4 °C mediante canulación a nivel de vasos humerales del donante.
- Coordinación con el resto de los equipos extractores, facilitando iniciar la disección y extracción de los tejidos de las estructuras de extremidades superiores lo antes posible. Se podrá comenzar la extracción a corazón latiente, simultáneamente a las extracciones de órganos, siempre que no se interfiera en la donación multiorgánica. La donación del ATC finalizará a corazón parado, una vez que los equipos cardiaco y hepático hayan concluido su labor y, probablemente, de forma simultánea al equipo urológico, y siempre antes del equipo oftalmológico. Para ese momento no habrá interferencia entre el equipo quirúrgico y el equipo anestésico.
- Reconstrucción del cadáver por parte del equipo de extracción. Se colocará al donante unas éptesis cosméticas de poliuretano que llevará consigo el equipo extractor según los resultados y las conclusiones de este proyecto.
- Conservación y transporte en isquemia fría a 4°C, y etiquetado con la documentación facilitada por la Coordinación de trasplante del centro dador idéntica a la del resto de órganos y tejidos obtenidos.

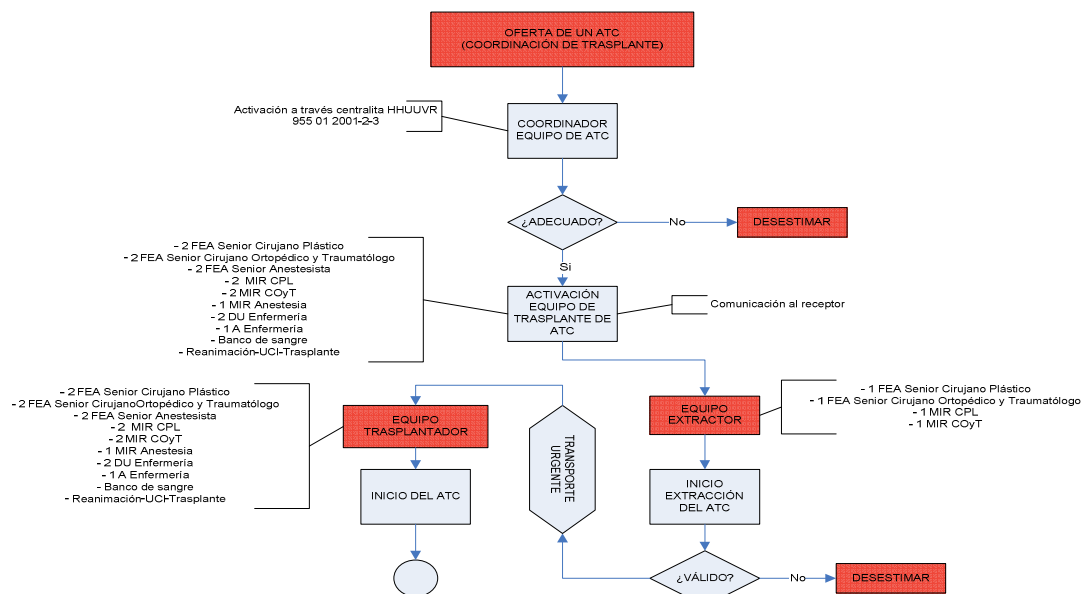


Fig. 88: protocolo de alarma de trasplantes, arquitectura nivel II

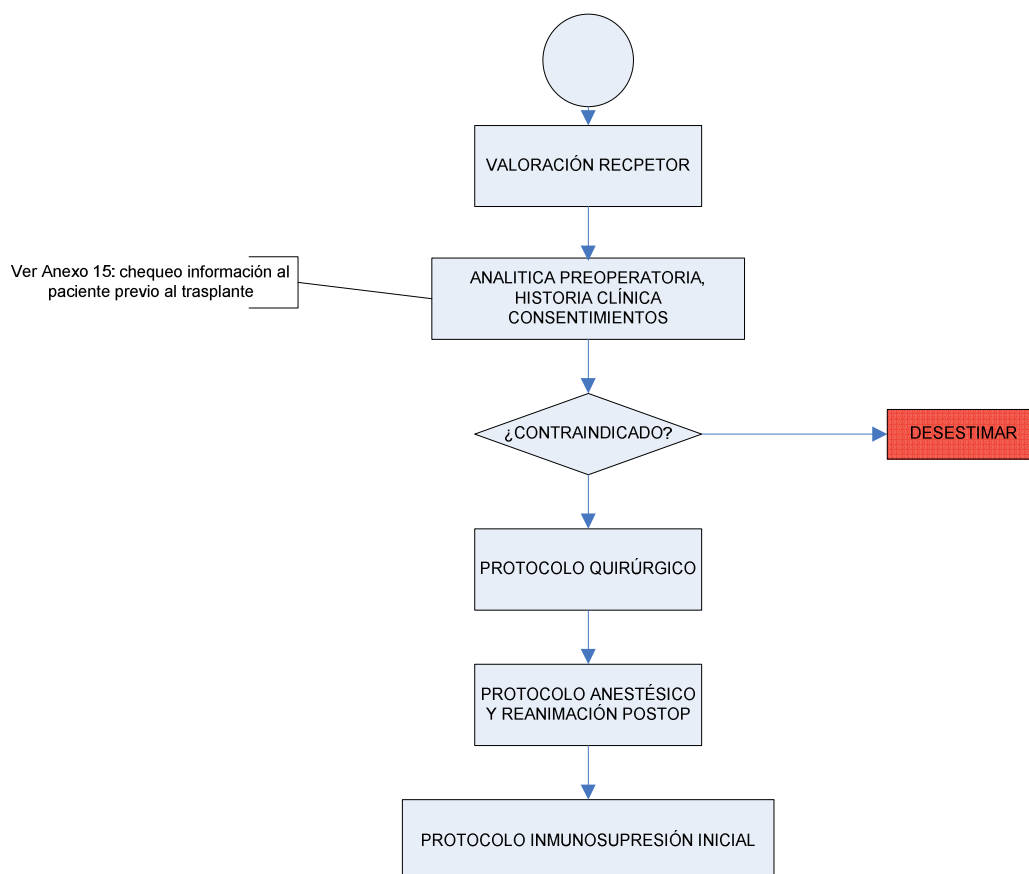


Fig. 89: protocolo de actuación ante potenciales donantes.

6- DISCUSIÓN:

6.1. Estado actual, bases anatómicas y funcionales para la reconstrucción de pacientes amputados mediante ATC:

Un individuo que pierde las extremidades superiores se convierte en un individuo dependiente hasta para las actividades más básicas de la vida diaria, como pueden ser vestirse o abrir una puerta. Por lo general, también pierde la capacidad de trabajar, por lo que pasa a depender de otra fuente de ingresos para subsistir. Además, la pérdida de una o ambas extremidades superiores tiene una importante repercusión psicológica y social.

El ATC de manos aún se considera una técnica experimental, lo que hace que no se disponga de un protocolo universal a la hora de realizarlo. Existen tantos protocolos como centros donde se realiza, con indicaciones y contraindicaciones diferentes, así como distintos criterios de selección de receptores y donantes. No obstante, si bien es cierta la existencia de diversos protocolos, existen importantes similitudes entre ellos. Esta es una técnica destinada a mejorar la calidad de vida del paciente mediante la recuperación de funciones perdidas, no un procedimiento para salvar vidas. De ahí la importancia de una minuciosa y estricta selección de candidatos comprometidos que mantengan los rigurosos protocolos de rehabilitación e inmunosupresión de por vida tras la cirugía, así como una correcta selección del donante apropiado. Se ha demostrado que este es el factor más importante para el éxito del trasplante a largo plazo, ya que los pacientes comprometidos con un adecuado entorno familiar y socioeconómico alcanzan la mejor recuperación funcional y una mayor adherencia terapéutica que minimiza el rechazo crónico (14).

6.1.1. Indicaciones de ATC de extremidad superior:

Este es uno de los aspectos más controvertidos del ATC de extremidad superior: es un procedimiento no destinado a salvar la vida del paciente e incluso puede ponerla en riesgo, pero que está destinado a la mejora de la calidad de vida del paciente, con el objetivo de que pueda valerse por sí mismo para las actividades de la vida diaria, e incluso algunos retornar a su actividad laboral (41,165). Los detractores precisamente defienden el hecho de que no sea un procedimiento vital y que por tanto no es asumible correr el riesgo; por otro lado, los científicos a favor del trasplante reconocen que no se trata de un procedimiento vital, pero argumentan que por ejemplo el trasplante renal tampoco, puesto que un paciente en insuficiencia renal terminal puede ser mantenido en régimen de diálisis y se trasplanta, entre otras cosas, para que su calidad de vida mejore y deje de estar supeditado a una máquina. Sin embargo, en este caso no existe el debate ético (166).

Otro aspecto controvertido es quien debe participar en la decisión de realizar un ATC de manos y quien debe decidir en último lugar. Los médicos se rigen por el principio *primum non nocere*, pero al mismo tiempo buscan lo mejor para sus pacientes. Este

principio hace que los detractores del trasplante opinen que la inmunosupresión de por vida puede causar daño al paciente, por lo que optan por ofrecer prótesis a los amputados para evitar esas complicaciones (55).

Existe consenso por tanto, de que el riesgo fundamental radica en la inmunosupresión de por vida más que en la cirugía en sí. Entre estos riesgos destacan la propensión a infecciones y al desarrollo de neoplasias, así como las alteraciones metabólicas (2.6.3. *Complicaciones y efectos secundarios derivados de la inmunosupresión*). Algunos detractores también se apoyan en este hecho para defender no sólo que este procedimiento no alarga la vida del paciente, sino que podría incluso acortarla (167). Todo lo anterior desemboca por ejemplo en que no se haya considerado a los menores de 18 años aptos para este trasplante (168), si bien como ya se expuso, existe una excepción en un niño trasplantado de riñón y bajo terapia inmunosupresora en el que se ha realizado un ATC bilateral (27). Por otro lado, los defensores de la técnica sostienen que los riesgos de la inmunosupresión pueden ser minimizados mediante la monitorización cuidadosa de los niveles en sangre de la medicación inmunosupresora dentro de rangos terapéuticos no tóxicos. Además, en los últimos años ha habido avances en el campo de la inmunología, con nuevos fármacos que han reemplazado a otros más peligrosos, combinaciones de diferentes agentes y descensos en las dosis, limitando la toxicidad (169). Hay que tener en cuenta también, que los receptores de ATC de manos suelen ser por lo general individuos más jóvenes y sanos, en contraposición a aquellos que reciben órganos sólidos, lo cual puede hacer que los primeros resistan y/o toleren mejor los efectos secundarios de la medicación y que por tanto se estén sobreestimando los riesgos del ATC (169).

Si se analiza retrospectivamente la serie mundial de ATC de manos, se aprecia un cambio de tendencia: mientras que en los primeros años predominaban los trasplantes unilaterales, a partir del año 2008 los bilaterales han pasado a ser los más habituales, situándose como primera indicación (82).

Al relacionar la uni o bilateralidad del ATC con la inmunosupresión, se llega a conclusiones interesantes en cuanto a las indicaciones del mismo. Existen autores (1) que no ven indicación en un trasplante unilateral, aunque sea de mano dominante, ya que sostienen que la mano no dominante pasaría a ocupar el rol de la extremidad perdida, y ello sumado a una prótesis superaría la ganancia de función de una extremidad trasplantada. En los amputados unilaterales de extremidad no dominante, si bien no está indicado el trasplante en estos casos porque se considera que los riesgos y efectos secundarios de la inmunosupresión de por vida superan a los potenciales beneficios funcionales, psicológicos y de mejora en la calidad de vida, tampoco está contraindicado. A medida que más trasplantes se hacen de manera exitosa, algunos centros están empezando a considerar las indicaciones caso por caso de manera aislada (14,17).

Bertrand et al. (170) realizaron en 2014 una encuesta a los miembros de la *American Society for Surgery of the Hand* en la que se les preguntaba su opinión en cuanto a las indicaciones del ATC microvascularizado de extremidad superior, así como otros aspectos éticos y económicos relacionados con el procedimiento. El 56% estaba de acuerdo en realizar el trasplante con la inmunosupresión actual, aunque el 82% consideraba el ATC de extremidad superior como un procedimiento de alto riesgo. Cuando se les preguntó por el principal factor de riesgo, el 78% apuntó a las complicaciones derivadas de una inmunosupresión de por vida. Datos diferentes

escenarios clínicos, se les pidió su opinión sobre si estaría indicado o no un ATC de manos en cada uno de ellos:

- Ante un paciente susceptible de un trasplante unilateral de mano no dominante: sólo el 17% lo consideró indicado.
- En el caso de un trasplante unilateral de mano dominante: el 30% lo consideraba indicado.
- Trasplante bilateral: un 56% estaba de acuerdo con la indicación, incrementándose al 75% si se pudiera eliminar la inmunosupresión.
- Trasplante en paciente que hubiera recibido previamente otro TOS y estuviera ya bajo tratamiento inmunosupresor: 42% expresaron estar de acuerdo.

Cuando se les pidió que ellos mismos sentaran las indicaciones de este procedimiento, el 80% indicó la amputación bilateral de manos, y un 36% amputación de la mano dominante.

Una vez más, al contrario que en TOS, es difícil valorar el riesgo-beneficio de un ATC de manos y por tanto qué es lo más correcto para cada paciente, de ahí la minuciosa selección de candidatos. En este complejo proceso de selección y decisión, el antiguo concepto del paternalismo ha quedado relegado, y una vez seleccionado un candidato, el concepto de autonomía del paciente toma gran relevancia (171). Este principio defiende que el paciente tiene derecho a decidir lo que se hace con su cuerpo una vez informado sobre los riesgos y beneficios de una actuación, lo que se puede aplicar al ATC de extremidad superior. Existen estudios que han demostrado que los potenciales beneficios de este trasplante son la recuperación funcional, la recuperación de la imagen corporal y la desaparición del fenómeno del miembro fantasma (172). Otros estudios reportan y destacan la recuperación del componente motor, la sensibilidad y la integridad física (112,173). Estos resultados favorables son similares al reimplante de una mano, cuyos resultados son muy superiores a los de una prótesis (174). Una vez bien informados, para muchos de estos pacientes es preferible una mejor calidad de vida, y están dispuestos a aceptar los riesgos y potenciales complicaciones.

Los detractores del trasplante reconocen la autonomía del paciente, pero argumentan que no es estrictamente aplicable al tratarse de un procedimiento experimental con escasez de información sobre resultados, y por tanto con escasez de información para su decisión. Sin embargo, esto último no es exactamente así, cada vez son más los ejemplos en la bibliografía que detallan los resultados positivos en cuanto a función, mortalidad, complicaciones, etc., cosechados tras dos décadas de ATC de extremidad superior (172-174).

Existe otro concepto que también ha contribuido al abandono del paternalismo, el efecto doble. Esto quiere decir que independientemente del daño causado por una intervención médica, ésta es ética siempre y cuando el objetivo primario fuese el bien del paciente y en principio los beneficios superaran a los riesgos. El efecto doble requiere conocer la naturaleza de la operación y que el cirujano vaya buscando el componente positivo y no el negativo del procedimiento (como las complicaciones de la inmunosupresión), y si en principio los aspectos positivos superan a los negativos, el procedimiento está justificado y puede ser llevado a cabo (55).

Un paciente bien informado de la técnica, de sus riesgos y sus beneficios (incluyendo recuperación e inmunosupresión), dentro de su autonomía y ajustándose a los

principios anteriores, puede decidir según su criterio si está de acuerdo con que se lleve a cabo la cirugía. Todo ello quedará reflejado en el correspondiente consentimiento informado. Aún así, algunos autores cuestionan la validez que tiene un consentimiento informado en un procedimiento experimental sin resultados funcionales definitivos y sin información sobre los episodios de rechazo (175). Por otro lado, los defensores argumentan que existe suficiente bibliografía que respalda los buenos resultados funcionales, y en la que se describe con detalle los riesgos de la inmunosupresión (similares al TOS) y la historia temporal de los rechazos agudo y crónico (41), con lo que los pacientes si están suficientemente informados.

Es interesante el estudio de Brouha et al. (176), en el que entrevistan sobre inmunosupresión a tres grupos diferentes de personas: el público general sin contacto con ella, el paciente nefrótico en lista de espera para recibir un trasplante renal, y pacientes que ya hubieran recibido un trasplante renal y estuvieran bajo terapia inmunosupresora. La conclusión fue que todos los grupos estarían dispuestos a aceptar una cantidad de riesgo derivado de la inmunosupresión similar al que acompaña al trasplante renal a la hora de aceptar un trasplante de cara o de ambas extremidades superiores en caso de que fuera necesario. Una encuesta similar (177) conducida en individuos sanos, pacientes trasplantados y amputados de extremidad superior e inferior arrojó similares conclusiones. Todos los grupos percibían el riesgo de la inmunosupresión de manera similar, y aceptaban el trasplante en el desafortunado caso de que lo precisaran.

6.1.2. Resultados mundiales hasta la fecha de ATC de extremidad superior:

Hasta el año 1962, cualquier persona que sufriera una amputación a cualquier nivel en el miembro superior, no tenía otra alternativa que perderla definitivamente. Precisamente en el año 1962 Malt realizó el primer reimplante de extremidad superior, en un niño de doce años que había sufrido una amputación a nivel del cuello humeral (54). A partir de entonces, el campo de los reimplantes sufrió un desarrollo espectacular, pero seguía habiendo casos como ocurre hoy en día, en los que el reimplante no está indicado. A partir de 1998 con el primer ATC de extremidad superior de la era moderna en Lyon, se abrió una nueva posibilidad reconstructiva para este tipo de casos, así como para los reimplantes fallidos. La técnica quirúrgica del ATC de extremidad superior se inspira en los conocimientos adquiridos a lo largo de más de cinco décadas de experiencia con reimplantes, y de una manera similar a los reimplantes, los resultados funcionales obtenidos han sido satisfactorios y en muchos casos han superado las expectativas iniciales (11,178). Todos los pacientes trasplantados han recuperado la sensibilidad protectora, un 90% la sensibilidad táctil, un 82% la capacidad de discriminación entre dos puntos, y los resultados funcionales motores en general han sido lo suficientemente buenos para que hayan podido retomar sus actividades de la vida diaria. Algunos pacientes incluso han vuelto a trabajar, y el 75% ha obtenido puntuaciones más altas en los cuestionarios relativos a calidad de vida (11).

A día de hoy, al menos 72 pacientes han sido intervenidos de este procedimiento uni o bilateralmente, con un total de 107 extremidades trasplantadas según la última actualización a nivel mundial de febrero 2015 (82). De ellos 18 pacientes habían

perdido sus extremidades, con un total de 24 extremidades trasplantadas perdidas (22,4%), ya sea por rechazo agudo (tres pacientes, cinco extremidades, 4,67%), rechazo crónico (11 pacientes, 11 extremidades, 10,28%), o por muerte del paciente como consecuencia de complicaciones derivadas de la propia cirugía y/o de la inmunosupresión (cuatro pacientes, ocho extremidades, 7,48%) (82). Los datos anteriores arrojan una tasa total de supervivencia a largo plazo de los trasplantes del 77.6%.

Entre todas las extremidades perdidas, merece la pena destacar dos subgrupos donde la incidencia de resultados negativos es especialmente elevada:

- ATCs combinados: un tercio de todas las extremidades perdidas (8 de 24) se dieron en casos bilaterales y en los que se trasplantaron simultáneamente o bien junto con la cara (dos casos, cuatro extremidades) o junto con las extremidades inferiores (dos casos, cuatro extremidades): la tasa de pérdida del ATC de extremidad superior fue del 100% en trasplantes combinados. De los cuatro pacientes en los que se han realizado dichos procedimientos, tres han muerto (75% mortalidad), y el cuarto, en el que se trasplantaron la cara y ambas extremidades superiores, perdió estas últimas (179-181).
- La serie de pacientes china (83): de doce pacientes intervenidos que recibieron quince extremidades, siete las perdieron (todos unilaterales), seis por rechazo crónico, en un contexto de entornos rurales y/o con condiciones económicas adversas, con poca accesibilidad a tratamientos inmunosupresores, y/o mal cumplimiento terapéutico.

Actualmente existen más de 107 ATCs de extremidad superior realizados, más de los que se citan en la última revisión mundial de Shores JT et al. (82), como un caso bilateral transhumeral de Madrid (82), un caso bilateral en un niño en Filadelfia (27), u otro caso unilateral en Taiwan (182). Al no existir un registro obligatorio de los ATC microvascularizados que se realizan, ni disponer de una revisión más actualizada hasta la fecha que la de 2015 (82), es imposible conocer el número exacto de ATCs de extremidad superior realizados hasta este momento.

En lo que a los pacientes intervenidos se refiere, la tasa de supervivencia es alta: desde el trasplante de Francia en 1998 en la que la inmunosupresión moderna está disponible, todos aquellos pacientes en los que se ha intentado el trasplante aislado de extremidad superior han sobrevivido a excepción de uno (23), lo que sitúa la tasa de supervivencia en aproximadamente el 99%.

Según la exhaustiva revisión bibliográfica, existen situaciones anatómicas en las que el trasplante sería más favorable, pudiendo esperar mejores resultados: pacientes amputados a nivel de la muñeca o de tercio distal del antebrazo y con mecanismo lesional por corte limpio tipo guillotina (16). El mecanismo lesional tipo guillotina conlleva mucha menor destrucción tisular que otros mecanismos como el aplastamiento o la cizalla, y por tanto en mejores condiciones se presentarán los tejidos receptores en el muñón.

El ATC de extremidad superior es la prolongación natural de la cirugía de reimplante, y sus resultados funcionales son comparables (69). Tras el trasplante, la regeneración nerviosa es esencial para la recuperación motora y sensitiva. Cuanto más distal es la amputación, menor es la distancia de regeneración nerviosa y menor el tiempo de

denervación de la musculatura intrínseca de la mano trasplantada. La recuperación de la función de esta musculatura es uno de los aspectos más complicados de todo el procedimiento. En este contexto, la experiencia mundial con reimplantes sugiere que los mejores resultados funcionales se obtienen en amputaciones en tercio distal de antebrazo por la menor distancia de regeneración y el menor periodo de musculatura denervada, lo que es comparable a la experiencia con ATCs de manos (183). Cuanto más alto es el nivel de amputación, se pueden esperar resultados funcionales menos exitosos en cuanto a recuperación de capacidad motora muscular y de sensibilidad, y lo mismo es aplicable para el ATC (184-185).

Una rehabilitación óptima es fundamental para obtener buenos resultados funcionales. Debe ser llevada a cabo y supervisada por un equipo de profesionales especializados en miembro superior y mano, compuesto por médicos rehabilitadores, fisioterapeutas especializados en mano y terapeutas ocupacionales (4). Los programas de rehabilitación de ATC de extremidad superior están adaptados de los protocolos de rehabilitación para reimplantes de extremidad superior a nivel de tercio distal del antebrazo, protocolos bien establecidos con buenos resultados (67,186). Estos protocolos están basados en la movilización articular precoz junto con ejercicios cognitivos de reeducación y electroterapia (187-188). Comenzar el programa de rehabilitación lo más precozmente posible, lo que en la mayoría de protocolos se traduce al día siguiente de la cirugía (28), persigue los objetivos ya descritos de disminuir el edema, evitar adherencias tendinosas y capsulares y mantener el balance entre flexores y extensores.

La reeducación sensorial permitirá obtener destreza progresivamente programando las acciones motoras, y dará lugar a la reorganización de la corteza motora cerebral para integrar la nueva extremidad, así como para evitar zonas de hipersensibilidad. La importancia de la electroterapia radica en que la electroestimulación nerviosa periférica contribuye a moldear la organización de la nueva proyección de la mano en la corteza cerebral sensitivo-motora (28,68,189).

El programa multidisciplinario de rehabilitación del grupo de Bernardon et al. (68) para cinco trasplantes se inició en las primeras 12-24 horas tras la cirugía, con dos sesiones hospitalarias diarias durante el primer mes, para posteriormente pasar a una sesión diaria de 4-5 horas en un centro específico de rehabilitación durante 12 meses:

- Durante las primeras seis semanas, con sesiones de 6 horas al día, se trabajaban tres aspectos fundamentales: el drenaje linfático para minimizar el edema y evitar adherencias, la movilización pasiva y activa temprana controlada por la misma razón, y la electroestimulación de la musculatura intrínseca a partir de la primera semana. También destaca el uso continuo de férulas estáticas para mantener el balance de fuerzas tendinosas y una correcta posición articular.
- A partir de las ocho semanas los tendones ya han sanado, lo que permite la movilización activa de la muñeca y los dedos. Las férulas estáticas se sustituyen por dinámicas, que refuerzan el balance flexo-extensor.
- A partir de los tres meses, la consolidación ósea permite el movimiento contra resistencia para fortalecer la musculatura.
- A los seis meses da comienzo la reeducación sensorial.

- Tras nueve meses, la terapia se centra en el balance entre la musculatura extrínseca e intrínseca, la coordinación motora fina, y un programa de estimulación somatosensorial de complejidad progresiva.
- A los doce meses se potencia la discriminación táctil, la coordinación motora y la realización de las actividades de la vida diaria, buscando la recuperación de la autonomía del paciente y su autoestima que finalicen con el aumento de la calidad de vida.
- Trascurrido ese tiempo, la duración y composición de la rehabilitación se adapta a las necesidades de cada paciente.

Merece la pena subrayar que son programas muy exigentes y duraderos, que se realizan en parte con el paciente ingresado inicialmente, y parte en régimen ambulatorio posteriormente. Tomando la cohorte de pacientes del grupo de Innsbruck como ejemplo (28), precisaron una media de $4,25 \pm 5,02$ meses de terapia en régimen de ingreso hospitalario durante 3-4 horas al día los siete días de la semana, y posteriormente una media de $11,16 \pm 9,31$ meses de terapia en régimen ambulatorio durante 3-6 horas al día durante cinco días a la semana.

La principal dificultad a la hora de valorar estos resultados estriba en que no hay un método universal estandarizado que permita una medición bajo los mismos parámetros, y que el nivel de amputación-trasplante varía mucho de un paciente a otro, de lo que dependen en gran medida mejores o peores resultados funcionales. Los dos aspectos mencionados también dificultan su comparación. Debido a lo anterior, es más frecuente la publicación de la realización de un ATC de extremidad superior que la difusión de sus resultados a largo plazo. Entre otros motivos que explican esta diferencia, los pacientes pueden tardar varios años en llegar a alcanzar su máximo funcional, por lo que debe haber resultados aún no publicados; y también se debe tener en cuenta el sesgo de publicación, se tiende a publicar más los resultados positivos que los negativos.

Se pueden tomar como referencia resultados publicados recientemente, desde el 2010 hasta la actualidad. En la última actualización publicada del IRHCTT de 2010, Petruzzo et al. (11) se propusieron evaluar los resultados de la serie mundial de 33 pacientes trasplantados (16 casos bilaterales, 17 unilaterales) desde 1998, con un total de 49 extremidades trasplantadas. En su estudio finalmente incluyeron solo aquellos pacientes que hubiesen cumplido al menos un año de seguimiento tras el trasplante, con lo que la muestra final se compuso de 31 pacientes. Todos ellos recuperaron la sensibilidad protectora, 30 de los cuales (90%) recuperaron la sensibilidad táctil, y 28 (84%) también discriminación entre dos puntos (8 pacientes grado S3, 12 pacientes S3+, 8 pacientes S4, según la escala de Highet). En cuanto a función motora, la recuperación de la musculatura extrínseca comenzó antes que la intrínseca, permitiéndoles realizar agarre y pinza. La recuperación de la función de la musculatura intrínseca comenzó más tarde, entre los 9-15 meses tras el trasplante en la mayoría de casos, en varios casos confirmado por electromiografía. La recuperación combinada de ambas permitió a la mayoría de pacientes realizar de nuevo actividades de la vida diaria tales como comer, afeitarse, coger el teléfono, escribir, o conducir un coche o una bicicleta. Incluso la mayoría han vuelto a trabajar.

En los casos en los que se realizó RNM funcional, se pudo comprobar cómo tras la cirugía el trasplante había ocupado de nuevo el lugar cortical que le corresponde a la mano en una persona normal.

Más del 75% de pacientes refirió que su calidad de vida había mejorado. La velocidad de recuperación sensitivo-motora se relacionó con el nivel de amputación. En trasplantes bilaterales, la media en la escala HTSS al año fue de 79,5 en ambas extremidades, rozando el excelente, y en la escala DASH al año, 37,93, reflejando cierta dificultad para realizar una pinza precisa en este último caso.

En 2011 Kaufman et al (190) publicaron los resultados de la serie de pacientes trasplantados del equipo de Louisville. Hasta esa fecha habían trasplantado a seis pacientes en dicho centro (a día de hoy son al menos ocho los pacientes trasplantados), todos unilaterales salvo uno bilateral, reportando los resultados de su seguimiento de dos a doce años de cinco de ellos, ya que un caso unilateral precisó la explantación a los nueve meses debido a la isquemia provocada por una vasculopatía avanzada. Todos recuperaron la sensibilidad protectora, y uno de ellos también la discriminación entre dos puntos. En cuanto a fuerza muscular, refieren buenos resultados, aunque con recuperación de la musculatura intrínseca fiable sólo en el primer paciente, y parcial en otros dos. En los tres primeros se realizó el test de Carroll, con unas puntuaciones entre 57-60 pasados al menos cuatro años de seguimiento. Todos los pacientes mejoraron su calidad de vida e independencia, y aunque faltan datos sobre calidad de vida y actividades de la vida diaria, sobre todo en los últimos pacientes, al menos los tres primeros volvieron a realizar dichas actividades, e incluso el primero ha vuelto a trabajar.

También en 2011, salieron publicados por Cavadas et al. (54) los resultados de la serie de Valencia de tres casos que recibieron trasplantes bilaterales, cada uno a diferente nivel (tercio distal de antebrazo, tercio proximal-medio de antebrazo y transhumeral), con un seguimiento mínimo de dos años. Aunque el título habla de "La experiencia española", actualmente se ha realizado otro trasplante bilateral a nivel transhumeral en un centro de Madrid por el equipo del Dr. Landín et al., cuyos resultados aún no han sido publicados.

Los resultados se expresaron en forma de discapacidad mediante la escala DASH, con un descenso medio de $29,9 \pm 16,9$ puntos; en forma de función mediante la escala funcional de Chen, alcanzando los tres un grado Chen II; y en forma de función y repercusión psicosocial y funcional del trasplante en la vida del paciente según la escala HTSS, alcanzando puntuaciones entre 74-80, resultados buenos. (Tabla 81).

Los tres pacientes han precisado cirugías de revisión tras el trasplante para mejorar su función y apariencia: en el primer paciente, artrodesis trapeciometacarpiana y metacarpofalángica de pulgar y de la técnica de Zancolli; acortamiento radio cubital en el segundo paciente; artrodesis de muñeca en el tercer paciente.

PACIENTE	NIVEL TRASPLANTE	RESULTADOS/FUNCIÓN
1	1/3 distal antebrazo.	DASH: 17.86. Descenso de 11.3 puntos. Chen II, mejora desde Chen IV. HTSS: 74.5, bueno.
2	1/3 medio-proximal antebrazo.	DASH: 36.6. Descenso de 34.23 puntos. Chen II, mejora desde Chen IV. HTSS: 73.5, bueno.
3	Transhumeral	DASH: 30.83. Descenso de 44.14 puntos.

	Chen II, mejora desde Chen IV. HTSS: 79.5, bueno.
--	--

Tabla 81: resultados funcionales de la serie de ATC de extremidad superior de Cavadas et al., Valencia, con un seguimiento mínimo de 2 años.

De nuevo en el año 2011, Jablecki et al (55) publicaron los resultados de la serie polaca. La serie se compone de seis pacientes que recibieron siete trasplantes a diferentes niveles, cinco en tercio distal o medio de antebrazo y dos transhumerales, pero sólo se reportan los resultados de cinco porque hubo una pérdida aguda de un caso unilateral de antebrazo distal. Debido a la difícil comparación de resultados, un año más tarde, en 2012, publicaban los resultados por separado de sus dos trasplantes transhumerales (191). El seguimiento va desde los 5 a los 56 meses. El caso bilateral, con sólo seis meses de seguimiento, tiene unos resultados aún no valorables. En los cuatro restantes casos, ha habido recuperación de la sensibilidad protectora, y en 2 de ellos, discriminación entre dos puntos. En los dos casos a nivel del antebrazo, el ROM de los dedos ha alcanzado el 60% y 85% de la extremidad contralateral respectivamente, con función de intrínsecos presente en ambos; además realizan actividades de la vida diaria y trabajan. En los dos casos a nivel del brazo, el ROM de los dedos es de 160° y 180° respectivamente, con flexión de codo de 65° y 75°.

En esta serie en concreto utilizan la escala DASH para expresar los resultados, pero no se reportan de una manera uniforme que permita compararlo con otros.

Hautz et al. (56), del equipo de Innsbruck, publicaron su serie de pacientes en 2011. Se trata de una serie de cuatro pacientes con un total de siete extremidades trasplantadas (tres unilaterales y dos bilaterales), aunque en la actualidad cuentan con un quinto paciente trasplantado con resultados aún no publicados (82). El ROM de los dedos conseguido en general ha sido bueno, con valores de en torno a 180°-210° para los cuatro dedos largos en tres de los cuatro pacientes, algo menores en el cuarto. Todos son capaces de hacer la pinza, con puntuaciones en el test de Kapandji por lo general no inferiores a 3-4, y con una fuerza de los músculos intrínsecos grado 4 (salvo el caso de trasplante a nivel del antebrazo proximal), así como de 4,4-8,5 kg para la pinza medido con dinamómetro. La función de la musculatura intrínseca fue algo más rápida que en la serie anterior, y fue valorada con electromiografía. Todos han recuperado la sensibilidad termoalgésica, y todos menos uno la sensibilidad protectora.

Los cuatro pacientes han vuelto a realizar actividades de la vida diaria por sí mismos. Sus valores en la escala HTSS se encuentra en dos casos entre 80-100 y en los otros dos entre 60-80. Por la escala DASH, en todos los casos salvo en uno, ha disminuido su puntuación entre 18-30 unidades.

Bernardon et al. (68) actualizaron de una manera muy completa en 2015 los resultados funcionales de la serie del equipo de Lyon de cinco pacientes bilaterales (10 extremidades) a nivel del antebrazo, seguidos una media de 7,6 años. El ROM de los dedos alcanzó un grado variable de recuperación en comparación con el preoperatorio, del 31% al 93%, habiendo recuperado el 80% del total final durante el primer año tras la cirugía. Todos los pacientes recuperaron algún grado de oposición activa del pulgar, con Kapandji de dos en el peor de los casos y de seis en el mejor. La media de flexión activa de muñeca fue 32° (rango 0-70°) y de extensión 53° (rango 25-

70°), de pronación 50° (rango 5-80°) y de supinación 63° (rango 5-90°). La fuerza de agarre varió entre 2-16,3 kg, lo que supone del 4% al 28% de lo normal para su edad y sexo, creciendo progresivamente durante 3-4 años hasta estabilizarse; la fuerza de pinza varió entre 0-4,6 kg, o el 0-36% de lo normal.

En cuanto a recuperación sensitiva, todos los pacientes recuperaron la sensibilidad protectora y termoalgésica durante el primer año, alcanzando al menos el grado S3 en la escala de Highet. Todos recuperaron la discriminación entre dos puntos estática entre 6-15 mm, con los mejores resultados en el pulgar e índice dominantes. La máxima recuperación apareció entre los 2-5 años tras la cirugía.

Para valorar la destreza y la función global de la mano utilizaron los test de Carroll y el de los 400 puntos. Los pacientes alcanzaron una puntuación de 68-87 (rango 57-99) en el test de Carroll para la mano dominante en su última revisión (rango 4-13 años), y 52,8-78 (rango 37-96) en su mano no dominante, recuperando la mayor parte de la función durante el primer año. Estos resultados se consideran en buenos-excelentes según dicho test. Para el test de los 400 puntos, se obtuvieron mejores resultados en la mano dominante, de media 55,8% (rango 43-66%), que en la no dominante, 49,4% (rango 40-64%), mejorando los resultados incluso más allá de tres años.

La capacidad para realizar 65 actividades de la vida diaria antes de la cirugía fue evaluada en los tres últimos pacientes de la serie, con y sin sus prótesis. La media de tareas realizadas sin problema ascendió del 38% (rango 5-63%) antes de la cirugía al 81% (rango 74-91%) después. Eran totalmente incapaces de realizar el 22% (rango 11-43%) de esas actividades antes, lo que disminuyó al 2% (rango 0-3%) al final de la evaluación. dos de los cinco pacientes han vuelto a trabajar.

Cuando se compararon los resultados obtenidos con las capacidades que tenían los pacientes previamente con sus prótesis, el trasplante demostró mejor movilidad que estas últimas, donde la movilidad estaba restringida a los dedos segundo y tercero. Ninguna prótesis permitía la flexo-extensión de muñeca, y sólo en uno de los cinco casos, permitían la pronosupinación. La mayor fuerza de prensión de las prótesis era de 10 kg, frente a los superiores 10,82 kg de fuerza de agarre media exhibida por los ATCs del lado dominante. Además, ninguna prótesis tiene sensibilidad, aspecto en el que fueron muy superiores los ATCs.

No se les pudo entregar la escala DASH para su realización antes de la cirugía, pero la puntuación media en la última revisión postoperatoria fue de 15 (rango 4-42), descendiendo progresivamente durante los dos primeros años para luego estabilizarse. Todos refieren que su calidad de vida ha mejorado, y la escala HTSS mostró una mejora global en los tres primeros años, para estabilizarse posteriormente, con resultados todos por encima de 80 puntos, salvo un paciente entre 70-80 puntos.

Singh et al (7) publicaron en 2015 los resultados del seguimiento durante 3,5 años de un paciente que recibió un trasplante bilateral a nivel medio del antebrazo, valorando su discapacidad residual, sus resultados funcionales y la mejora en su calidad de vida.

La puntuación DASH preoperatoria era de 25, partiendo de un grado elevado de discapacidad con sus prótesis. Aunque mejoró progresivamente durante el seguimiento, al final de los tres años y medio no había alcanzado su puntuación de partida, llegando a 40.

Su puntuación en la escala HTSS, que se estabilizó al año, fue de 58 y 57,5 puntos en las extremidades derecha e izquierda respectivamente, lo que significa un resultado funcional y una mejora en la calidad de vida aceptables, rozando los 60 puntos del

siguiente escalón de los resultados considerados como buenos. Las peores puntuaciones fueron en los bloques de sensibilidad y movimiento, aunque sigue mejorando.

Las puntuaciones en el test de Carroll, que se estabilizaron rondando el primer año, fueron de 48 y 49 puntos en las extremidades derecha e izquierda respectivamente, resultados justo en el límite entre los intervalos de los resultados pobres y buenos.

De nuevo, la revisión actualizada más reciente de los resultados funcionales de la serie mundial fue publicada por Shores et al. (82) en febrero de 2015, incluyendo las series anteriormente citadas: un total de 72 pacientes habían sido intervenidos de este procedimiento uni o bilateralmente por esa fecha, con un total de 107 extremidades trasplantadas. 18 pacientes habían perdido sus extremidades, con un total de 24 extremidades trasplantadas perdidas (22,4%), ya fuese por rechazo o por muerte del paciente. Los datos anteriores arrojan una tasa total de supervivencia a largo plazo de los trasplantes del 77,6%.

Entre los casos que revisa, aporta los resultados funcionales del equipo conjunto de la Universidad de Pittsburgh y el *Johns Hopkins University Hospital*, una serie de seis pacientes (de los que se aportan resultados funcionales de los cinco primeros) con un total de 10 extremidades trasplantadas a diferente nivel: tres trasplantes a nivel del antebrazo distal, cuatro a nivel del antebrazo medio, uno a nivel del antebrazo proximal, y dos a nivel medio-distal humeral. En general, los resultados funcionales fueron mejores en los casos más distales y en aquellos con mejor cumplimiento de la inmunosupresión y le rehabilitación. Aún así, los casos más proximales han tenido un gran impacto funcional.

Los datos aportados son limitados, porque se derivan de la ponencia en un congreso y aún no han sido publicados con detalle. Todos los pacientes recuperaron la sensibilidad protectora, no así la discriminación entre dos puntos. En la escala DASH, todos contaron 22 puntos o menos, mientras que en el test de Carroll las puntuaciones fueron muy diversas, pasando desde un grado pobre hasta un grado excelente.

En general, aquellos pacientes con trasplantes a nivel de tercio distal del antebrazo pueden esperar los mejores resultados funcionales, con expectativas reales de al menos recuperación parcial de la función de la musculatura intrínseca, recuperación sensitiva de discriminación entre dos puntos, una recuperación funcional más rápida, y una recuperación sensitiva y motora más específica (82). Aquellos pacientes con trasplantes a nivel medio del antebrazo o en tercio proximal, pueden esperar una recuperación limitada o ausente de la musculatura intrínseca, recuperación de la sensibilidad protectora y posiblemente algún grado de discriminación, una fuerza muscular en general más débil, pero aún con todo, una mejoría funcional sustancial si tenemos en cuenta el punto de partida de amputado (82).

Sin llegar a los resultados funcionales anteriores, en trasplantes más proximales por encima del codo también se han obtenido resultados prometedores. El primer trasplante a nivel humeral se realizó en Munich en 2008 (192), y sus resultados funcionales sumados a los de casos posteriores como los de España (193), Polonia (191) o Baltimore (82), han demostrado una gran capacidad para la mejora funcional con respecto al punto de partida. Los argumentos de los detractores de realizar esta técnica con amputaciones a este nivel son que no debe esperarse una recuperación funcional de la musculatura intrínseca de la mano y que la recuperación de la extrínseca puede ser sustancialmente menor que en trasplantes más proximales. Sin

embargo, no hay que olvidar que a este nivel hay mucho más rechazo de las prótesis mecánicas que a nivel del antebrazo (194). Por tanto, aunque la función global final esperada de un trasplante transhumeral completamente incorporado sea menor que la espera para uno a nivel del antebrazo en cifras absolutas para cualquier aspecto, el potencial para la mejora funcional con respecto al punto de partida del amputado es mayor, puesto que la discapacidad de los pacientes amputados a este nivel suele ser mayor que la de los amputados a nivel del antebrazo (82).

Tanto los pacientes como los cirujanos deben estar preparados para eventuales cirugías de revisión para tratar de resolver o minimizar problemas tales como la debilidad de la musculatura intrínseca, problemas con la musculatura extrínseca, adherencias tendinosas o el desequilibrio tendinoso.

La comparación de los resultados funcionales del ATC de extremidad superior frente a su alternativa habitual, las prótesis, no ha sido realizada por el momento en estudios rigurosos, aunque existen trabajos que arrojan datos reveladores.

Desde el final de la Segunda Guerra Mundial, las primeras prótesis eléctricas de extremidad superior han experimentado un desarrollo vertiginoso, hasta convertirse en las prótesis mioeléctricas actuales. Suponen hoy en día la técnica de referencia para la reconstrucción de amputados (1). Pueden colocarse a partir de tres meses tras la lesión inicial, con una corta hospitalización, necesitando únicamente un mínimo de dos grupos musculares viables, preferentemente antagonistas, en el remanente de la extremidad y que aporten señales mioeléctricas (195). Por lo general, controlar las prótesis resulta intuitivo y sencillo al paciente, sobre todo para amputados por debajo del codo, siendo suficiente un periodo de rehabilitación mínimo de 10-20 horas, pudiendo volver a su vida habitual en un corto periodo de tiempo sin inmunosupresión (1).

Sin embargo, las prótesis tienen ciertas desventajas. Otorgan la capacidad suficiente al sujeto como para realizar actividades de la vida diaria, aunque son problemáticas para por ejemplo, realizar la higiene corporal. Además, la falta de sensibilidad hace obligatorio el control visual para cualquier actividad. Se estima que un 20% de pacientes acaba intolerando las prótesis (196).

Si comparamos el ATC de manos con las prótesis actuales (1), el ATC reemplaza *like for like* y tiene un resultado estético superior, es una extremidad silenciosa, sin averías mecánicas, permanente, ligera, estéticamente agradable, caliente, biológica, y con la inigualable capacidad de sensibilidad tanto táctil y térmica, como propioceptora, y que además “se autorepara”. Todo ello hace que el ATC sea mucho más fácil de integrar para el individuo en la esfera psicosocial. Su principal desventaja es la necesidad de inmunosupresores de por vida con las adversidades que supone.

En los amputados unilaterales que pierden su extremidad dominante, se produce una reorganización cerebral, de manera que la extremidad no dominante pasa a serlo. Por tanto, la mano reconstruida ya sea mediante prótesis o mediante ATC, pasa a ser una mano de ayuda (69).

Siempre considerando la inmunosupresión de por vida, en casos bilaterales los beneficios de una recuperación motora, sensitiva y de calidad de vida superan a los resultados que se pueden obtener con prótesis, sobre todo en amputados a nivel distal al codo. Los amputados unilaterales pueden compensar la pérdida funcional con la otra extremidad y la ayuda de una prótesis, por lo que sopesando una terapia inmunosupresora de por vida, la diferencia no está clara.

Si bien hay más dudas en amputados por encima del codo, donde hay menos dudas es que a día de hoy, los resultados funcionales del ATC de extremidad superior en amputados por debajo del codo son superiores a los que se pueden obtener con cualquier prótesis disponible en el mercado actual (1,56). Los pacientes de la serie de Bernardon et al. (68) también obtuvieron mejores resultados funcionales con ATC de extremidad superior que con las prótesis previas al trasplante.

El ATC de extremidad superior ha demostrado la suficiente ganancia funcional y de calidad de vida como para que deje de considerarse una técnica experimental (82). La experiencia mundial acumula suficientes datos que permiten razonablemente predecir la mejora funcional para pacientes bien seleccionados, pasando de ser una técnica experimental a una opción factible de tratamiento, sin que se pueda considerar tampoco como el *gold standard* (197). En el candidato apropiado, el ATC de extremidad superior puede ser considerada como la opción de tratamiento más apropiada en primera instancia en determinadas circunstancias.

6.1.3. Selección de receptores y donantes:

Tras más de dos décadas de experiencia mundial, ha quedado demostrado que los mejores resultados funcionales y las condiciones de mayor seguridad para el paciente empiezan siempre por una minuciosa y correcta selección de candidatos (14).

No debe olvidarse además que este procedimiento requiere un compromiso igualmente firme con una terapia de rehabilitación exigente y exhaustiva, que junto con la inmunosupresión suponen los dos factores más determinantes de un trasplante funcionalmente exitoso a largo plazo (28). Para ello también es fundamental un entorno sociofamiliar y cultural que dé buen soporte al paciente (23).

En la historia del ATC de manos existe un precedente ilustrativo de como una mala selección de candidatos con un entorno psicosocial, familiar y económico desfavorable puede desembocar en pésimos resultados, la ya mencionada "experiencia china" (83). Con este nombre se conoce en la literatura a una serie china de 12 pacientes que recibieron 15 extremidades trasplantadas, de las cuales 6 se perdieron por rechazo crónico. El origen de estos malos resultados radicó en una mala selección de candidatos con un desfavorable entorno psicosocial y socioeconómico, provenientes de zonas rurales remotas con difícil acceso a la medicación y con bajo nivel económico que dificultaba su adquisición. Todo ello se tradujo en dificultades de cumplimiento de la terapia inmunosupresora que desembocó en los citados resultados. Esta serie arroja los peores resultados a largo plazo de la bibliografía: en toda la serie histórica mundial, supone el 25% de extremidades perdidas y más del 50% de todas las extremidades perdidas por rechazo crónico (82). Por todo ello es considerada como el paradigma de cómo no debe realizarse la selección de candidatos e ilustra la importancia de una evaluación detallada de cada candidato potencial.

Al contrario que en los protocolos bien estandarizados para trasplante de órgano sólido, donde la ONT (en España) gestiona las donaciones y las recepciones por orden de lista de espera y/o prioridad vital, al ser el ATC de manos un procedimiento experimental no estandarizado, son los propios centros que lo realizan los encargados de la gestión de sus donantes y receptores. No existe ningún tipo de criterios para otorgar más o menos prioridad a un receptor para recibir un trasplante, y son las propias unidades las que deben decidir. Ha quedado demostrado que para la

obtención de un consentimiento de donación de órgano sólido hay múltiples factores dependientes del personal sanitario del centro que pueden influir tanto positiva como negativamente a la familia en su decisión, tales como el lugar en el que se les informa y pide dicho consentimiento, el entrenamiento y la destreza de los informadores que lo solicitan, así como la actitud del equipo de cuidados intensivos. La petición debe realizarse con gran delicadeza y de manera no agresiva, de manera que los familiares no perciban hostilidad y acepten la donación si así lo desean (39,198). Además, existen otros factores dependientes de la familia del potencial donante que también influyen en su decisión final, tales como aspectos culturales, religiosos y educacionales (199,200), sobre todo de una parte de la anatomía asociada a valores y funciones propias del ser humano y con un elevado componente emotivo y sentimental.

Hay un aspecto esencial que (abordado en 2.2.3. *Selección de donantes*) que es el de la identidad. En un TOS este problema no existe porque no es visible externamente, mientras que en el de manos sí. Un cadáver donará sus manos a un receptor, y estas manos llevarán sus huellas dactilares y cualquier otro elemento identificativo. Es por ello que uno de los criterios de exclusión para la donación es que las piezas posean elementos identificativos tales como tatuajes.

El hecho de haber recibido y portar de manera permanente las manos de otra persona tiene importantes implicaciones psicosociales, hasta tal punto que en un pequeño número de casos estas extremidades pueden ser incluso rechazadas (167). De hecho, se cree que esta fue una de las causas por las que el primer trasplante exitoso de la era moderna (Dubernard, 1998) dejó de seguir la terapia inmunosupresora, y en 2001 precisó la retirada del trasplante por rechazo crónico (5).

Hay otras cuestiones como la diferencia en tamaño y proporciones con respecto a las manos originales, las diferencias o cambios de coloración que se producen con el tiempo y el rechazo, o la adopción de las huellas dactilares de otra persona como propias (201,202). Hay que destacar que las huellas dactilares cambian muy poco o nada tras el trasplante, y que en el caso de la serie polaca, uno de los pacientes trasplantados recibió una extremidad de un paciente con historial delictivo (203). Por el momento no ha habido problemas de confusión de identidades según sus informaciones. Con ejemplos como este, el potencial receptor debe estar informado de estas particularidades y deben ser recogidas en el consentimiento, y no sólo debe cobrar gran importancia la preservación de la identidad y privacidad del donante y su familia, sino también el mantenimiento de la identidad original del receptor.

En general, una vez descartadas contraindicaciones fundamentalmente de carácter infeccioso e inmunológico, así como comorbilidad importante asociada, suele ser la similitud de tamaño y color de piel lo que hace seleccionar un donante, y el tiempo de espera lo que hace priorizar un receptor (39). Una vez más, cabe recordar que cada centro tiene su propio protocolo con sus propias indicaciones/contraindicaciones, con diferencias entre ellos pese a ser similares.

Deberían existir características anatómicas y demográficas similares entre receptor y donante para que sean lo más parecidas posible, buscando la integración en el receptor con la menor notoriedad posible. Entre ellas están incluidas la edad, el sexo, el tamaño y dimensiones de la extremidad, la raza y el color de piel. Sin embargo, como muestra de las diferencias entre los diferentes criterios de cada centro, existen equipos de ATC de manos para los que incluso la diferencia de sexo no supone una

contraindicación, como el grupo polaco de Jabuecki et al. (55). En 4 de sus 6 pacientes trasplantados, el sexo fue diferente entre donante y receptor.

Precisamente uno de los objetivos perseguidos en este trabajo ha sido analizar en profundidad, desde un punto de vista estructural, los requisitos que hay que considerar a la hora de evaluar la idoneidad del donante cuando buscamos optimizar el resultado funcional en el receptor. Para ello hemos introducido técnicas innovadoras y originales como son la realidad virtual, los modelos 3D, el escáner de superficie y el prototipado rápido.

De entre todos los protocolos revisados en la literatura para la realización de este proyecto, se eligió como inspiración el de la *University of California Los Angeles* para la selección morfológica del donante, ya que en el resto de la bibliografía consultada son escasas (por no decir ausentes) las referencias a elementos o medidas anatómicas y morfológicas concretas, y suele limitarse a indicar que deben seleccionarse extremidades donantes con morfología y dimensiones similares a las del receptor. Consta de 11 medidas lineales y circunferenciales (Fig. 25), que pueden ser evaluadas de manera objetiva y reproducible (39). De entre todos los protocolos es el único que aporta medidas concretas basadas en referencias anatómicas para la selección, de manera que pueden ser comparadas de una manera sencilla y rápida entre donante y receptor (en casos unilaterales). Estas 11 medidas fueron utilizadas para el estudio de fiabilidad y reproducibilidad de las diferentes técnicas de medición, comparación y selección de donantes en especímenes cadavéricos, arrojando finalmente unos resultados de fiabilidad y concordancia excelentes para medición analógica de superficie, medición virtual en modelos 3D y medición analógica en éptesis reconstructivas. Posteriormente también fueron la base fundamental de análisis de correlación como se desarrollará más adelante (6.5. *Tecnología de digitalización de imágenes, VirSSPA e impresión 3D como ayuda para la toma de decisiones en la selección del donante y en la planificación de la cirugía de ATC de extremidad superior*).

6.1.4. Inmunosupresión:

Las pautas inmunosupresoras aplicadas en ATC se inspiran en las de TOS aunque a mayores dosis. Sin embargo, en el ATC de manos no está claro el papel de los antígenos HLA no concordantes en su desarrollo. Extrapolando del TOS, hay estudios que aseguran que cualquier grado de discordancia entre ellos llevará a la progresiva pérdida de función por rechazo crónico (145), mientras otros aseguran que este efecto es menor de lo que se supone (204). El análisis en ATCs precisaría de grandes cohortes como en el caso renal, de las que no se dispone aún. Lo que sí se sabe es que lo habitual hasta el momento ha sido la discordancia total HLA donante-receptor, en 6 de los 6 antígenos. Por citar un caso ilustrativo, la primera paciente con ATC facial realizado en Francia, transcurridos diez años, y a pesar de una amplia coincidencia de los HLA, desarrolló rechazo crónico que condujo a la pérdida del trasplante. La paciente falleció por una neoplasia pulmonar (205). Por tanto, no está claro el papel HLA hasta que nuevos estudios arrojen luz sobre este tema.

Igual que en TOS, las infecciones condicionadas por la inmunosupresión son una importante causa de morbilidad y mortalidad en ATCs. Las infecciones por CMV hacen

disminuir la supervivencia de los pacientes de cualquier TOS (206), y son causa de importante morbilidad en los ATCs.

El mal cumplimiento terapéutico es una causa clara de pérdida en TOS, también aplicable a ATC, como el primer caso de Lyon (90), lo cual propició el rechazo crónico del ATC. El mejor método para diagnosticar rechazo crónico es efectuando una biopsia. Las características anatomopatológicas del rechazo crónico del TOS son: inflamación intersticial parcheada con neogénesis linfocitaria, fibrosis intersticial parcheada asociada a atrofia de anejos y epidermis, enfermedad vascular del injerto manifestada como hiperplasia intimal concéntrica arterial, y destrucción y atrofia del tejido linfoide y de los conductos linfáticos del órgano (207). Cambios similares mostraba el primer trasplante de Lyon (90), además de cambios más profundos como infiltrado perivascular en la grasa subcutánea, hiperplasia intimal con histiocitos vacuolados subintimales, atrofia muscular y fibrosis intersticial con infiltrados linfocitarios en el músculo. No se han realizado estudios sobre los cambios histológicos de ATCs en humanos, pero en modelos animales diseñados para producir múltiples episodios de rechazo agudo, replican los descritos en TOS, progresando a vasculopatía y degeneración del ATC como era de esperar (92).

El cuarto paciente de la serie de Louisville perdió su ATC de extremidad superior secundariamente a la isquemia provocada por una hiperplasia intimal arterial severa, en el contexto de una pauta con menor dosis de inmunosupresores que los demás casos de su serie (190). Actualmente no se dispone de ninguna técnica para tratar de monitorizar la progresión de la hiperplasia intimal. No siendo métodos ideales, sólo se dispone de vigilancia clínica y biopsias, que permiten ver cambios en la pequeña vasculatura pero no en las grandes arterias, lo que les convierte hoy por hoy en los métodos de referencia para la monitorización y detección de rechazos crónico y agudo. Teniendo en cuenta la importancia que supone la hiperplasia intimal en el contexto del rechazo crónico del ATC, valdría la pena considerar la existencia de factores adicionales específicos. Gorantla et al (92) sugieren que una disección vascular y adventicial agresiva y traumática pueden contribuir al daño vascular intimal, sumándose al daño originado por el rechazo crónico habitual.

Actualmente no está del todo claro que los mismos factores que provocan el rechazo crónico lo hagan de igual manera en el ATC de extremidad superior que en el TOS, pero hasta ahora se sospecha que sí. La lógica dicta que, con el paso del tiempo y numerosas extremidades trasplantadas pasando de diez años de supervivencia, acabarán viéndose signos de rechazo crónico, e incluso desafortunadamente alguna acabe perdiendo la batalla, dando lugar a un mejor estudio del fenómeno. No se dispone de estrategias adicionales más que la inmunosupresión para evitar que aparezca.

Los fármacos inmunosupresores son la base del éxito del ATC de extremidad superior. Evitar que el organismo receptor reconozca y ataque al órgano trasplantado con el uso de fármacos ha permitido que hoy por hoy los ATCs sean una realidad. Pero la inmunosupresión es un arma de doble filo, ya que son bien conocidos sus efectos secundarios en el organismo a nivel metabólico, así como la propensión que generan en el huésped al desarrollo de infecciones por patógenos oportunistas y a neoplasias.

Es precisamente esta bipolaridad intrínseca de los inmunosupresores lo que por el momento impide que el ATC de extremidad superior haya dejado de ser considerada una técnica experimental para convertirse en el *gold standard* reconstructivo de

pacientes amputados (5). En el centro de la polémica se sitúa el debate ético entre los partidarios y los detractores de administrar inmunosupresores de por vida a un paciente para mejorar su calidad de vida y otorgarle de nuevo la independencia, pero cuya vida no está en riesgo.

El régimen clásico de inmunosupresión, inspirado en el TOS, es lo que se conoce como la "triple terapia", compuesta por esteroides como la prednisona, el tacrólimus y el micofenolato mofetil (105). Avances más recientes en el campo del trasplante renal han incorporado en el momento del trasplante agentes linfodepletores como la timoglobulina (208-210) o el alemtuzumab (211-212), lo que ha permitido evitar el uso de corticosteroides a largo plazo en busca de evitar efectos secundarios (sobre todo los cardiovasculares, relacionados con una alta mortalidad en pacientes trasplantados), e incluso en algunos casos, instaurar una monoterapia de mantenimiento. Sin embargo, estas nuevas estrategias aún deben demostrar su eficacia a largo plazo y no se han extrapolado al ATC de manos.

Durante mucho tiempo se ha pensado en la piel como el obstáculo fundamental para la realización de ATCs que incluyeran este tejido, dado que se consideraba y aún se considera hoy en día, el tejido más antigénico (104). Esto puede ser debido a una gran cantidad de antígenos específicos de la piel, o a la gran cantidad de células APC de barrera dedicadas a procesar y presentar antígenos externos (213). Sin embargo, otros autores cuestionan este principio (214), tras comparar la intensidad de la respuesta inmune celular y humoral de los tejidos de una extremidad vascularizada por separado (piel, grasa, músculo, hueso y vasos sanguíneos) frente a la extremidad en global, descubriendo que la extremidad en global generaba una respuesta de intensidad menor que la de los tejidos por separado. En el primer ATC de extremidad superior que hubo de ser retirado por rechazo crónico debido a un mal cumplimiento terapéutico, los cambios histológicos más intensos se encontraron en la piel (87).

La creencia generalizada de que la piel es el escaparate en el que se expresa con su máxima intensidad la actividad inmunológica, y por ello el mejor método de monitorización del ATC, ha sido puesta en duda en los últimos tiempos (215). En una reciente pérdida de ATC de extremidad superior del equipo de Louisville a los nueve meses del trasplante se apuntaba a los vasos sanguíneos como principal diana del rechazo crónico (11) tras el examen histológico.

En cuanto a pautas de inmunosupresión de mantenimiento se refiere, no existe un protocolo universalmente aceptado y por tanto aplicado por todos los centros que realizan ATC de extremidad superior, al contrario, existen variaciones entre ellos. Tampoco existe una pauta que haya demostrado ser claramente superior en cuanto a una mayor efectividad y menores efectos secundarios. Sin embargo, la "triple terapia" oral ha sido la más utilizada por la mayoría de centros, por lo menos hasta la última década. Por poner un ejemplo, el protocolo inmunosupresor del primer ATC de la era moderna de Lyon (Francia, 1998) incluyó una monoterapia de inducción con timoglobulina (8 mg/kg durante diez días), y una posterior triple terapia de mantenimiento con prednisona, tacrólimus y MMF (5). La prednisona se comenzó a administrar a 20 mg/día en el periodo postoperatorio inmediato, para disminuirla progresivamente a 15 mg/día a los seis meses. Con el tacrólimus se buscaron unos niveles plasmáticos de 10-15 ng/ml durante el primer mes, para descender posteriormente a 5-10 ng/ml. Adicionalmente, al paciente se le administraron anticuerpos monoclonales anti-CD25 en los días 26º y 100º postrasplante.

Desgraciadamente, tras todo este esfuerzo, el paciente perdió su trasplante 29 meses después como consecuencia de un mal cumplimiento terapéutico, motivado parece ser, por la no aceptación de la nueva extremidad como propia (87). Los siguientes trasplantes del grupo de Lyon han recibido un protocolo inmunosupresor de similares características y han mostrado resultados satisfactorios (114).

Con los datos acumulados de los ATCs de extremidad superior hasta el año 2008, entre los casos que no optaron por la triple terapia clásica como pauta de mantenimiento, un 21,7% recibió biterapia con esteroides y tacrólimus, un 8,7% cambió el tacrólimus por el sirólimus, un 8,7% recibieron dosis bajas de tacrólimus, sirólimus y esteroides, un 4,3% recibió biterapia con MMF y sirólimus, y un 13% no recibió esteroides de mantenimiento (216).

En los últimos años se han producido cambios importantes, sobre todo persiguiendo la disminución de las dosis de corticoides o incluso su no utilización, en favor de otros fármacos. Este cambio de paradigma está orientado sobre todo a evitar o minimizar sus efectos adversos a largo plazo: se sabe tras décadas de experiencia, que aproximadamente el 50% de las pérdidas de TOS están relacionadas con un aumento de mortalidad de los pacientes trasplantados debido a enfermedades cardiovasculares e infecciones. Precisamente se apunta al uso prolongado de corticoides como el origen de estas comorbilidades.

Existen estudios en la última década que han demostrado claramente que se puede llegar a alcanzar la eliminación total de los corticoides sin implicaciones serias para el trasplante a corto ni medio plazo, y también evidencia de que algunas otras complicaciones como la diabetes o la hipertensión podrían no darse (105). Aunque con menores efectos secundarios, los resultados a largo plazo con estas nuevas pautas no han demostrado una mejor efectividad frente a la clásica triple terapia para controlar el rechazo.

La experiencia del grupo de Louisville (24) sirve de ejemplo fidedigno de como la comunidad científica persigue la disminución de inmunosupresores, y del dilema que esto genera. Sus dos primeros ATCs de extremidad superior recibieron inducción con basiliximab, con una posterior triple terapia clásica de mantenimiento (prednisona, tacrólimus/sirólimus, MMF). Estos dos pacientes aún conservan sus extremidades y siguen siendo funcionantes, incluso con retirada total de esteroides en uno de ellos. El primero de ellos es el ATC de manos más longevo hasta la fecha, con 19 años de trasplante funcional sin rechazo crónico. Su tercer paciente recibió inducción con alemtuzumab y mantenimiento con tacrólimus y MMF, pero desgraciadamente le apareció un linfoma del manto (aunque más tarde se demostró que ya existía antes del trasplante) que obligó a la suspensión de la medicación durante seis semanas, con aparición de rechazo agudo. Para su cuarto paciente utilizaron una terapia similar al tercero, pero redujeron el MMF a la mitad a los nueve meses, lo que llevó a una severa hiperplasia intimal arterial por rechazo crónico y acabó en amputación del trasplante. La asunción de que se puede ir retirando medicación basándose en los cambios en superficie del trasplante para monitorizar el rechazo puede no ser del todo cierta. A día de hoy y pese a los esfuerzos, se recomienda una inducción linfodeplectiva seguida de una terapia de mantenimiento con al menos dos fármacos a dosis óptimas.

Sin embargo, se sigue investigando e innovando, y una vez más el TOS vuelve a servir de inspiración al ATC para reducir las dosis de inmunosupresores. Existen hoy en día series de pacientes de trasplante renal seguidos de 3 a 5 años, a los que se les realizó

inducción con alemtuzumab, para posteriormente instaurar una monoterapia de mantenimiento con tacrólimus. Estos protocolos han revelado resultados prometedores tanto en adultos como en la población pediátrica, y se han considerado protocolos más sencillos y más coste-efectivos cuando se han comparado con la clásica triple terapia, además de mostrar una incidencia de rechazo agudo, una supervivencia del paciente y del injerto, y una tasa de complicaciones infecciosas similar (217-219). No obstante, queda por evaluar la superioridad a largo plazo de estos nuevos protocolos en cuanto a factores como por ejemplo la nefropatía crónica del trasplante o la incidencia de neoplasias.

El paradigma para disminuir o eliminar los inmunosupresores es la obtención de tolerancia. Un ATC tiene especiales características que dificultan sobremanera su obtención. Está compuesto por diferentes tejidos con diferente antigenicidad, lo que representa un obstáculo importante para la inducción de tolerancia (220-221).

La minimización de la medicación e incluso su retirada ha sido posible con algunos casos de trasplantes renales, manteniendo una función renal normal (222). En los casos de trasplante hepático, un 20% de receptores adultos no experimentan episodios de rechazo tras retirada de la inmunosupresión, cifra que puede llegar hasta el 60% en niños (223-224). Estos estudios demuestran que la tolerancia no es un fenómeno órgano-específico, pero si reafirman el concepto de la jerarquía de la tolerogenicidad, o al contrario, de la antigenicidad, en la que órganos como el riñón y el hígado son relativamente poco antigénicos y relativamente tolerogénicos (225). El objetivo de obtener tolerancia en los casos de ATC aún no es factible, fundamentalmente porque uno de sus componentes es la piel, componente muy antigénico y principal diana del rechazo (128).

Otra particularidad relativa a los ATCs es que normalmente se componen también de médula ósea, lo que supone una fuente continua de células del donante, incluidas células madre (226).

La opción más realista para lograr la tolerancia de los ATCs a medio plazo, dado el conocimiento del que disponemos actualmente, sería establecer un quimerismo estable en el receptor. A día de hoy, este es el único mecanismo que ha logrado demostrar una tolerancia fiable de piel trasplantada a través de barreras celulares CMH (227). Lamentablemente en este estudio, que consiguió un quimerismo duradero y la supervivencia sin rechazo de ATCs con piel, las condiciones no son extrapolables a la clínica por ser un estudio en animales, pero aporta resultados esperanzadores para desarrollar protocolos para ATCs en humanos. Sin embargo, cabe destacar que de cara a la implantación de un protocolo similar en ATCs en humanos, el quimerismo mixto es la única estrategia que ha conseguido dar el salto desde modelos en ratas a modelos en animales grandes (228).

Los mecanismos por los que el quimerismo mixto se establece y mantiene una tolerancia específica al donante han sido ampliamente estudiados en modelos murinos (229). El dogma central del quimerismo mixto es el prendimiento de precursores hematopoyéticos del donante en la médula ósea del receptor, lo que supone una fuente constante de leucocitos del donante, incluyendo timocitos y células dendríticas, facilitando los mecanismos de delección clonal y restricción por parte de los precursores de los linfocitos T del receptor y del donante, asegurando la tolerancia a largo plazo y evitando la enfermedad de injerto contra huésped (230).

También se ha intentado inducir tolerancia mediante la infusión de células de médula ósea del donante en el receptor, con el objetivo de establecer un quimerismo definitivo en el receptor. Los primeros intentos se produjeron en casos seleccionados de TOS (231-232). Posteriormente este mismo concepto se aplicó a un modelo animal a gran escala, con cerdos, específicamente para ATC (233). Dados los buenos resultados, el siguiente paso lógico fue aplicar este concepto en una serie de ATCs de extremidad superior en humanos, de lo que se encargó la Universidad de Pittsburgh, con uno de los protocolos más prometedores en la inducción de tolerancia para ATCs de extremidad superior hasta la fecha (234). En su estudio publicaron los resultados de su serie con un año de seguimiento de cada uno de sus cinco ATCs consecutivos de extremidad superior, en los que mediante la infusión de células de la médula ósea del donante se pretendía lograr quimerismo en el receptor, y establecer tolerancia al trasplante para minimizar la medicación inmunosupresora. Los pacientes recibieron inducción con alemtuzumab y metilprednisolona, para posteriormente establecer una pauta de mantenimiento con tacrólimus en monoterapia (a unos niveles de 10-15 ng/ml inicialmente, para descender a 4-10 ng/ml al año). Al día 14 postrasplante, cada receptor recibió una infusión de células de médula ósea del donante (previamente obtenidas y preservadas) por vía intravenosa, sin efectos secundarios destacables. Desafortunadamente, al final del estudio no se obtuvo evidencia de quimerismo en sangre periférica, aunque todos los pacientes tuvieron una evolución satisfactoria con monoterapia con tacrólimus, lo que supone una dosis de fármacos mucho menor que con la triple terapia habitual. Estos resultados coinciden con estudios previos que reflejan un quimerismo únicamente transitorio en trasplantes de cara, y localizado más en la médula ósea que en la sangre periférica (235-236). No se observó un aumento significativo en los episodios de rechazo agudo, y estos fueron tratados de la manera habitual. Además, en la histología de control se observaron cambios muy discretos (Banff 0-1), y se obtuvieron unos resultados funcionales comparables al resto de la serie mundial.

Los resultados obtenidos son alentadores, porque reflejan que este tratamiento tiene unos efectos secundarios muy limitados y que se puede reducir la inmunosupresión a monoterapia sin rechazo, aunque el papel de la infusión de células de médula ósea aún debe ser esclarecido. Este grupo sigue aplicando este protocolo y ya hay un sexto paciente (resultados aún no reportados) trasplantado de igual manera (82).

Otra estrategia novedosa para inducir tolerancia es el cultivo *ex vivo* de un tipo específico de células del sistema inmune del donante, las llamadas células inductoras de aceptación del trasplante (TAICs), para su posterior infusión en el receptor (237-238). Las TAICs son un tipo de macrófagos inmunoreguladores desactivados que tienen la capacidad de suprimir específicamente las respuestas inmunológicas de rechazo frente a aloantígenos, y pueden ser reconocidos por su morfología característica y por la expresión de su fenotipo de marcadores de membrana (239-240). Estas células fueron identificadas por primera vez en estudios en ratas al promover la supervivencia de alotrasplantes cardíacos (241-242). Posteriormente en estudios en cerdos, los TAICs demostraron prolongar la supervivencia de alotrasplantes de pulmón tras retirar la inmunosupresión (239). Basados en estos estudios experimentales en animales, se dio el salto a estudios con humanos, utilizando los TAICs como terapia inmunosupresiva complementaria en trasplantados renales. No se observaron efectos secundarios significativos, y en algunos casos específicos se observó un beneficio clínico (237). El

estudio TAIC-II arrojó nuevos resultados esperanzadores, sugiriendo que la administración preoperatoria de TAICs a receptores de trasplante renal conduce al menos en algunos casos, a un estado de su sistema inmunológico de tolerancia parcial o hiporespuesta frente a aloantígenos (238,243).

Siguiendo los paralelismos con estrategias anteriores, el siguiente paso lógico fue hacer un modelo experimental para ATC con TAICs. Radu et al. (117) realizaron un estudio en ratas para ATC de extremidad, con administración de inmunosupresores y TAICs inmediatamente tras el trasplante en diferentes grupos. Obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a retrasar el rechazo, aunque discretos, demostrando un efecto inmunosupresor limitado. Sin embargo, estos resultados abren nuevas e interesantes vías de investigación en busca de la tolerancia.

Hay otras estrategias alternativas que también están siendo investigadas para la obtención de tolerancia, tales como la fototerapia extracorpórea (244) o la infusión de células madre hematopoyéticas. La inducción con células madre hematopoyéticas del donante en trasplantes de riñón ha demostrado disminuir la incidencia de episodios de rechazo agudo, mejorar la función renal y reducir la tasa de infecciones por oportunistas (245).

El desarrollo de neoplasias es otra de las principales preocupaciones, y suponen una complicación común tras un TOS (246). El riesgo de padecer cáncer aumenta, y la incidencia se multiplica por entre 3 y 5 veces en comparación con la población general, aumentando cuanto más largo sea el seguimiento. Las neoplasias que surgen más frecuentemente en este entorno son los cánceres de piel no melanoma, los linfomas y otros tumores en cuya patogenia los virus juegan un papel fundamental (como el virus de Epstein-Barr) (247).

Las implicaciones que la aparición de una neoplasia puede tener en el contexto de un paciente con extremidades trasplantadas son muy importantes. La aparición de un linfoma supondría, por ejemplo, la necesidad de suspensión de los inmunosupresores, la administración de quimioterapia, y no se podría descartar la posibilidad de tener que retirar el trasplante. Esto es lo que ocurrió con el tercer paciente del equipo de Louisville (24), en el que apareció un linfoma del manto que obligó a la suspensión de la medicación durante seis semanas, con aparición de rechazo agudo. Finalmente se pudo demostrar que este tumor ya existía antes de la cirugía, y no fue necesaria la retirada del trasplante.

Sin embargo, hasta la fecha sólo se ha reportado un caso de cáncer derivado de la inmunosupresión en ATC de extremidad superior. Se trata de una paciente del equipo de Valencia que recibió inducción con alemtuzumab y posteriormente mantenimiento con triple terapia, y que desarrolló un carcinoma basocelular de ala nasal, que fue intervenido sin complicaciones (248).

También se han comunicado casos aislados de endocrinopatías como síndrome de Cushing e hiperparatiroidismo (11). Datos sobre otras posibles complicaciones como la dislipidemia o la osteoporosis aún no están disponibles. No obstante, un paciente necesitó una doble artroplastia de cadera tras sufrir una necrosis aséptica bilateral relacionada con la administración de corticoides (24).

6.1.5. Costes:

Con los datos disponibles hasta la fecha, parece ser que el ATC de extremidad superior tiene un coste superior al uso de prótesis, aunque hay discrepancias en la comunidad científica, sobre todo si se consideran los costes globales a lo largo de la vida completa del paciente. Por otro lado, los resultados funcionales con prótesis son inferiores, y carentes de las características propias del tejido vivo como la sensibilidad o como el calor. Además, desde un punto de vista psicosocial, los resultados con ATC también son superiores, ya que el paciente es capaz de integrarlo como propio, con una mayor calidad de vida y satisfacción, así como una mejor capacidad de interacción social. Valorar la posibilidad de un ATC de extremidad superior sólo desde un punto de vista económico resulta excesivamente simple, y discutible desde un punto de vista ético. Cada centro tiene su propio programa de ATC de extremidad superior, con un protocolo hecho a la medida de sus instalaciones y recursos. Además, cada equipo marca su calendario de rehabilitación y de revisiones. Esto provoca lógicamente diferencias económicas que dificultan calcular el coste medio global por caso.

Los costes de un trasplante de este tipo se concentran en el primer año, cuando se suman los costes de la cirugía, la hospitalización, una mayor medicación, los controles hematológicos y la intensa rehabilitación. Pasado ese primer año, los costes decrecen drásticamente, siendo sólo necesarios los asociados a la medicación inmunosupresora y algunos controles más separados en el tiempo (82). Por poner un ejemplo, el último caso del equipo del *Johns Hopkins University Hospital*, un amputado bilateral que recibió un trasplante a nivel del antebrazo proximal y otro a nivel transhumeral, supuso un coste global de 427.811 dólares durante los primeros seis meses, y de 20.000 dólares durante los seis segundos meses (82).

En programas como el de Louisville, hacen un seguimiento al menos semanal durante los tres primeros meses, en los que el paciente debe estar ingresado en el centro o cerca de él para poder acudir a sus revisiones y a la rehabilitación, ajustar los niveles plasmáticos de inmunosupresores y para la monitorización clínica del rechazo. Posteriormente estas citas son menos frecuentes. Este equipo ha calculado que el coste de la obtención de la extremidad donante, la cirugía y los gastos derivados de la hospitalización, la medicación postrasplante, las revisiones tras la cirugía y la rehabilitación durante los tres primeros meses, asciende a 150.000 dólares (24). Además, la medicación y los test de laboratorio de por vida suponen otros 15.000 dólares al año (26). También se ha calculado el coste de la rehabilitación mínima necesaria para que las extremidades recuperen su función: calcularon que para un trasplante unilateral se necesitan un mínimo de 226 horas, lo que supone 53.336 dólares, y para un bilateral un mínimo de 260 horas, lo que asciende a 63.360 dólares (41).

Chung et al. (249) realizaron un estudio específico que buscaba analizar los aspectos económicos del ATC de extremidad superior, y hasta ahora es el único que ha sido capaz de poner una cifra al coste total. Entrevistaron a 100 estudiantes de medicina y les preguntaron por sus preferencias, dados una serie de escenarios diferentes, sobre el uso de prótesis o un trasplante de mano unilateral o bilateral, frente a su situación basal de dos manos normales funcionales, y fueron capaces de expresar sus respuestas en años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se tuvieron en cuenta las potenciales complicaciones de una inmunosupresión de por vida.

Los AVAC son una unidad de medida de utilidad, entendida como los años de vida ganados con calidad respecto a un estado de salud. Se obtienen mediante el producto aritmético de la esperanza de vida del paciente multiplicado por una medida de la calidad de vida en los años restantes que va de 0 a 1. En este caso en concreto, los AVAC también tuvieron en cuenta el valor de los costes directos e indirectos. Finalmente, estos resultados se convirtieron a un análisis de coste-utilidad, entendido como coste adicional por AVAC ganado de un escenario frente a otro. Dependiendo del umbral económico que se le quiera dar, obtener un AVAC adicional es coste-efectivo (si es menor al umbral) o no (si es mayor al umbral), estableciendo los autores un máximo de 50.000 dólares por AVAC, que es el coste aproximado de un trasplante renal. Para un ATC bilateral, estimaron una cifra de 318.961 dólares por AVAC (no se calculó unilateral porque actualmente está indicada una prótesis como primera opción), lo que supera por un gran margen la cifra máxima marcada. Al final, estimaron que el coste global de un ATC de extremidad superior es de 528.000 y de 530.000 dólares para casos unilaterales y bilaterales respectivamente, incluidos los gastos del seguimiento y medicación de por vida. El coste de por vida que calcularon para el uso de una prótesis en casos unilaterales fue algo superior a 20.000 dólares, subiendo a unos 41.000 dólares en casos bilaterales.

Teniendo todos estos datos en cuenta y desde un punto de vista económico, los autores concluyeron que en caso de amputación unilateral, la primera opción debería ser una prótesis antes que un ATC, dadas las ventajas de su utilidad y un gran margen económico. En el caso bilateral, el ATC aporta más utilidad que las prótesis, pero el coste por AVAC es exagerado en comparación con estas últimas, por lo que una vez más desde un punto de vista económico, la opción preferida serían las prótesis.

Sin embargo, este estudio tiene importantes limitaciones. En primer lugar, está fundamentado en opiniones de estudiantes de medicina, no en amputados reales. En segundo lugar, no tiene en cuenta la ganancia funcional, la posibilidad de realizar actividades de la vida diaria y laborales de nuevo, y es muy difícil poner precio a la ganancia de calidad de vida del paciente en términos monetarios.

No obstante, hay estudios que apuntan en otra dirección completamente diferente, como el de Blough et al (250). Calcularon que el coste de por vida las modernas prótesis mioeléctricas utilizadas hoy en día se sitúa entre 560.186-1.100.719 dólares en casos unilaterales, y entre 1.173.442-1.841.585 dólares en casos bilaterales, cifras que pueden ser más realistas que en el trabajo anterior.

También se debe tener en cuenta que a medida que las prótesis avanzan tecnológicamente, sus costes probablemente también lo hagan (así lo ha demostrado la historia si se compara una generación de prótesis con su predecesora), sin contar que las prótesis precisan un mantenimiento, reparación y reemplazo de componentes a lo largo de la vida, lo que también incrementa su coste global final (82).

Tras exponer todos los datos anteriores se debe tener en cuenta que el seguimiento a largo plazo de la serie mundial es mucho menor que con los TOS, con el seguimiento más antiguo siendo el primer trasplantado en Louisville de 1999 (19 años), y con la mayoría de pacientes teniendo en el momento actual seguimientos de 5-10 años o menores. Por tanto, no conviene descartar la posibilidad de que en el futuro, con seguimientos en el tiempo más prolongados, aparezcan nuevas complicaciones, en mayor número, o que las complicaciones cardiovasculares y neoplásicas empiecen a

representar una proporción importante de causa de mortalidad en estos pacientes. Todo ello aumentaría los costes acumulados.

6.2. Protocolo específico de ATC de extremidad superior adaptado:

El ATC de extremidad superior es un procedimiento complejo, que precisa mucho personal perfectamente coordinado de varias especialidades para llegar a buen puerto. Resulta lógico por tanto, que no todos los centros estén capacitados para realizarlo, bien por falta de personal cualificado, por falta de recursos o por ambos. La cirugía en sí no es lo más complicado de todo el proceso, puesto que prácticamente todos los pasos de la cirugía provienen de la experiencia en reimplantes, y cualquier equipo de cirujanos que tengan experiencia en microcirugía, reimplantes y cirugía de mano no deberían encontrarse fuera de su medio. Sin embargo, lo que hace particularmente complicada esta cirugía es precisamente la coordinación de todos los profesionales y de los recursos, cuyo principal objetivo será minimizar en lo posible el tiempo quirúrgico, en concreto el tiempo de isquemia, haciendo que todos los recursos estén preparados en cada momento y lugar concretos (26).

Por otro lado, un equipo de cirujanos experimentado en microcirugía, reimplantes y cirugía de mano, suele tener poca o ninguna experiencia en el campo de los trasplantes, por lo que es útil contar con profesionales que tengan experiencia en procesos de selección de donantes, mantenimiento de donantes en muerte cerebral y donación de órganos.

El ATC además es un procedimiento que no se limita exclusivamente al acto quirúrgico, sino que previa y posteriormente también precisa de la implicación del equipo: previamente para una minuciosa selección sobre todo del receptor, y posteriormente para realizar un seguimiento del paciente trasplantado y para motivarlo, para obtener unos resultados funcionales tan buenos como sea posible.

Expuesto todo lo anterior, cabe destacar que aún habiendo obtenido unos resultados funcionales y una longevidad mayores de lo que cabía esperar inicialmente, con unos efectos secundarios no especialmente llamativos, el ATC de extremidad superior sigue siendo considerado como una técnica experimental. Esto significa que no hay un protocolo establecido universalmente, y que cada centro que tenga la intención de realizar uno de estos trasplantes deberá elaborar su propio protocolo (26,39). Para ello uno puede inspirarse en los protocolos de aquellos centros que lo realizan y que han obtenido buenos resultados.

Como parte fundamental del presente proyecto, se ha desarrollado un protocolo específico de ATC de extremidad superior adaptado al personal y recursos del HUVR, así como a las particularidades de nuestro potencial receptor (amputación en tercio distal de antebrazo). Ya ha sido admitido para ATC bilateral de manos por la ONT, la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, así como por el Comité de Ética del HUVR.

Todos los pasos en la elaboración de un protocolo propio, puesto que no existe ninguno universal, fueron encaminados a adaptarlo a nuestro medio:

- Se formó un equipo multidisciplinar con personal del HUVR procedente de diversas especialidades con experiencia en el manejo de TOS y del ATC facial realizado hace unos años, contando entre otros con la coordinación de trasplantes, inmunólogos, infectólogos, anestesistas, intensivistas, etc, que tratan a diario con pacientes trasplantados.
- Este equipo elaboró un protocolo de ATC de extremidad superior global, desde la valoración de un potencial donante en muerte cerebral, pasando por la organización de la cirugía, hasta la inmunosupresión, la rehabilitación, las revisiones postquirúrgicas y el seguimiento del rechazo crónico.
- Para un preciso conocimiento del momento y papel de cada integrante en el proceso, así como de los sucesivos pasos a seguir dentro de este procedimiento tan complejo, se recurrió a la metodología del Diseño de Procesos Asistenciales Integrados, desarrollada por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Todo el protocolo quedó plasmado en una serie de gráficos y diagramas que hacen comprensibles todos los pasos, y que indican a cada individuo su función en cada momento (5.2.2. *Coordinación del equipo multidisciplinar para la preparación y realización del ATC de extremidad superior, y seguimiento del paciente trasplantado*).
- El protocolo de selección de donantes propuesto y analizado en este trabajo cuenta con novedosas tecnologías de uso habitual en la UGC de Cirugía Plástica, como son la reconstrucción 3D y la realidad virtual, utilizadas a diario para la planificación prequirúrgica de microcirugía reconstructiva compleja. Este protocolo de selección, inspirado en el de la UCLA, es único y de fácil y rápida aplicación en nuestro centro, y ha demostrado ser efectivo en condiciones experimentales.
- El protocolo quirúrgico se basó en la bibliografía revisada, así como en la experiencia en reimplantes de la UGC de Cirugía Plástica, Unidad Nacional de Referencia para aputaciones de miembro superior. Los experimentos en el quirófano experimental del IBIS fueron realizados por cirujanos de la UGC para práctica y perfeccionamiento de la técnica, y fueron ideados específicamente para entrenar el ATC en tercio distal de antebrazo, tal y como se haría en nuestro candidato. Además, se practicó con cadáveres conservados en fresco para remedar en lo posible las características del tejido vivo, más similar con ésta que con otras técnicas de preservación.
- La pauta de inmunosupresión propuesta fue elaborada por parte del equipo multidisciplinar, adaptándola desde el TOS y además, adaptándola desde el ATC facial realizado en el HUVR con anterioridad. También se diseñó una pauta de profilaxis antibiótica basada en la bibliografía revisada y en los oportunistas más frecuentes en el TOS realizado en el HUVR.

6.3. Técnica quirúrgica:

En los protocolos de ATC la técnica quirúrgica es similar, y en su mayor parte procede de la experiencia en reimplante de extremidad superior, aunque cabe destacar ciertos aspectos discutidos entre la comunidad científica.

Uno de ellos es el orden en el que se deben extraer las extremidades. Por un lado, existen centros (los menos numerosos) en los que un donante de extremidades superiores no se considera además donante del resto de órganos sólidos. Sin embargo, la mayoría de donantes suelen ser considerados donantes globales. Por otro lado, hay centros que defienden que en un donante inestable los órganos sólidos deberían obtenerse primero porque están destinados a salvar vidas (39), mientras que en uno estable es más beneficioso obtener las extremidades primero. En cualquier caso, no existe un protocolo universal que establezca el orden de extracción. Aproximadamente en el 50% de casos se ha realizado primero la extracción de las extremidades, y en el otro 50% la extracción de órganos sólidos (11). Este factor puede ser difícil de incluir en un protocolo rígido, y puede ser que haya que analizar caso por caso dependiendo de importantes variables como la inestabilidad del donante. En cualquier caso, antes de comenzar la cirugía y desde el momento en el que aparece el donante, los equipos de ATC y de cirujanos torácicos y generales deberían acordar el orden y coordinarse de la manera más beneficiosa para todos.

Otro aspecto relevante de la técnica quirúrgica es la secuencia de suturas. En amputaciones proximales al tercio distal del antebrazo, con gran cantidad de masa muscular muy sensible a la isquemia, podría considerarse alterar la secuencia y revascularizar la pieza antes de la osteosíntesis, ya sea de manera definitiva o con un *shunt* transitorio, para evitar la fibrosis derivada de la muerte muscular por isquemia, que acabaría en pobres resultados funcionales (54,251). De hecho, en uno de los casos del grupo de Valencia, los resultados finales con contractura en flexión se han atribuido a la fibrosis muscular debido a un periodo de isquemia caliente demasiado prolongado (252).

Basado en su experiencia de nueve ATCs de extremidad superior y en el principio de que trasplantes más distales pueden soportar un periodo más prolongado de isquemia, los equipos de Pittsburgh y la UCLA han modificado sus protocolos para trasplantes distales a la mitad del antebrazo (16). La modificación que realizan consiste en retrasar el momento de la revascularización arterial. De esta manera, el procedimiento comienza con la osteosíntesis, para continuar con las tenorrafias de los extensores y la anastomosis de una o dos venas subcutáneas dorsales. Posteriormente el antebrazo se rota 180° y se realizan las neurorrafias. El siguiente paso es la realización de las anastomosis arteriales de los dos troncos principales, seguido de más anastomosis venosas, las tenorrafias de los flexores, y finalmente la sutura cutánea. Estos dos equipos defienden esta modificación argumentando que las neurorrafias y las anastomosis de las venas dorsales son más sencillas en un campo libre de sangre, especialmente con los nervios mediano y cubital donde cobra especial interés realizar una sutura individual de los fascículos sensitivos y motores. De realizarlo después de la anastomosis arterial, defienden que sería más difícil por el edema y la menor visibilidad por la sangre.

De una manera aún más tardía, el equipo de Cavadas et al. (54) de Valencia realiza las anastomosis vasculares en último lugar. Defienden que un campo quirúrgico sin sangre y unos tejidos sin edema les permiten realizar una rápida reparación del hueso, los tendones extensores, los flexores y los nervios, para posteriormente realizar las anastomosis venosas y finalmente las arteriales.

Los integrantes del equipo multidisciplinar de la UGC de Cirugía Plástica pudieron poner a punto y practicar la disección y trasplante de extremidades superiores, con un

total de doce extracciones y doce trasplantes en cadáver criopreservado, técnica más similar a las condiciones reales.

Por nuestra parte, en casos de reimplante en la UGC de Cirugía Plástica siempre se realiza la osteosíntesis en primer lugar, seguido de las anastomosis de al menos una arteria y una vena (preferentemente dos venas). Posteriormente se realizan las tenorrafias y neurorrafias, y en último lugar la adaptación y sutura cutánea.

El protocolo de disección de ATC de extremidad superior de tercio distal de antebrazo que se realizó y practicó en el IBIS se organizó con la siguiente secuencia, tomando como referencia los protocolos de las universidades de Pittsburgh y la UCLA (16): osteosíntesis, tenorrafias de extensores, suturas vasculares, neurorrafias, tenorrafias de flexores y sutura y readaptación cutánea. Se siguió el mismo esquema que en los reimplantes sólo que anteponiendo las suturas de los tendones extensores a las anastomosis vasculares, con el objetivo de dejar todo el dorso resuelto y de no tener que rotar sucesivas veces la extremidad 180°, lo que supone un riesgo para las anastomosis vasculares. En todo caso, si se diera el caso de ATCs más proximales, modificaríamos el orden para realizar en primer lugar las suturas vasculares antes que las tenorrafias, para limitar al máximo la isquemia muscular.

En lo que si coincidió nuestro protocolo es en proporcionar estabilidad ósea en primer lugar, con placas y tornillos de radio distal por el aspecto palmar, y en realizar las neurorrafias antes de las tenorrafias de los flexores para que los cabos nerviosos no quedasen ocultos.

Los tiempos quirúrgicos se fueron reduciendo según se fueron realizando más ATCs experimentales (5.1.4. *Resultados de evaluación y medición de las variables de interés*), aunque estos tiempos no son representativos de la realidad. En primer lugar, en cadáver se dispuso de un campo permanentemente limpio de sangre, mientras que en condiciones reales la sangre que queda en las venas tras la isquemia, o la que se derrama tras las anastomosis vasculares, dificulta en mayor medida la visión de las estructuras. En segundo lugar, ni las anastomosis vasculares ni las neurorrafias se hicieron en condiciones reales con microscopio, puesto que aunque los cadáveres estuvieran conservados en fresco, las estructuras vasculonerviosas pierden turgencia y consistencia, y se colapsan. Por último, se debe contar con el estrés que suponen las condiciones reales de extracción-trasplante en un ATC y el cansancio que genera, siendo la isquemia el principal condicionante. Este estrés no existe en condiciones de laboratorio. Por tanto, los experimentos sí fueron útiles para el entrenamiento de la técnica, así como fidedignos en cuanto a los tejidos y estructuras, pero no así los tiempos.

Para la disección y readaptación cutánea se escogió una técnica de cuatro colgajos en zigzag, cubital y radial en donante y volar y dorsal en receptor, puesto que permite una readaptación cómoda, pudiendo eliminar el exceso cutáneo progresivamente y cubrir el exceso de volumen motivado por las tenorrafias.

Para las suturas tendinosas se escogió un marco *cruciate*, con cuatro pasadas por el núcleo del tendón, apto para una movilización precoz. A nivel de tercio distal de antebrazo hay suficiente volumen tendinoso para realizar esta sutura incluso en los extensores. No se realizó la técnica de Pulvertaft, por otro lado más deseable, puesto que cada extremidad sirvió como donante y receptor, limitando la longitud tendinosa que se pudo obtener. De hecho, si no se hubieran seccionado los tendones flexores y

extensores sistemáticamente a 11 cm del pliegue de la muñeca, no se hubieran podido realizar las tenorrafias en muchos casos por discrepancias de longitud.

6.4. Incorporación de nuevas herramientas informáticas para planificación preoperatoria en casos complejos de microcirugía reconstructiva:

Las tecnologías utilizadas fueron el software de reconstrucción tridimensional VirSSPA, el escaneado de superficie, y la impresión 3D. El software VirSSPA y el escaneado de superficie se utilizaron para crear modelos 3D virtuales de las 12 piezas cadavéricas y para medir las 11 variables de interés del protocolo UCLA, y compararlas con su medición analógica en los especímenes cadavéricos reales y en las építesis de reconstrucción fabricadas por impresión 3D.

Software VirSSPA:

La utilización de nuevas tecnologías en medicina es una constante en todas las especialidades. El uso de realidad virtual está cada vez más extendido (42-46). En el campo de la cirugía reconstructiva (y de la cirugía en general) permite ser incorporada a la planificación preoperatoria para, por primera vez en la historia, planificar de antemano y practicar la cirugía con modelos 3D no genéricos, sino idénticos al del caso en cuestión. Ya existen estudios que prueban que la reconstrucción 3D es una técnica de gran utilidad en la planificación preoperatoria de cirugías de alta complejidad, como por ejemplo ATCs faciales. Además, ha demostrado reducir la tasa de complicaciones, así como el tiempo quirúrgico en procedimientos reconstructivos complejos, tales como la microcirugía de colgajo DIEP (48-49).

VirSSPA es una potente herramienta informática de realidad virtual que permite la obtención de modelos virtuales 3D a partir de imágenes médicas convencionales 2D. Permite segmentar geometrías, seleccionar por tejidos, cortar y rotar en los tres ejes del espacio, etc. En la UGC de Cirugía Plástica se hace uso semanal de esta tecnología. En este proyecto se utilizó VirSSPA para la creación de modelos 3D a partir de archivos DICOM de TAC. Estos modelos fueron utilizados posteriormente para:

- Toma de las medidas UCLA para selección de donantes, que dieron lugar a los estudios de concordancia y de correlación.
- Planificación preoperatoria mediante disecciones y ATCs virtuales.
- Conversión a formato .stl para elaborar építesis de reconstrucción.

Este estudio demostró que los modelos 3D son copias fidedignas de las piezas originales de dos maneras diferentes. Por un lado, la concordancia entre observadores utilizando VirSSPA para las mediciones UCLA reflejó una concordancia excelente en el 90% de las variables, y una concordancia excelente con los otros dos métodos de medida en siete de ellas. Por otro lado, las építesis 3D realizadas a partir de estos modelos también demostraron ser fiel reflejo de la realidad.

Se debe destacar también que VirSSPA sirvió para la planificación preoperatoria y la práctica de los ATC, tanto en sus disecciones como en sus trasplantes. Se realizaron 12 disecciones y 12 trasplantes virtuales de esta manera. El equipo quirúrgico fue capaz

de prever a que nivel se seccionarían y unirían de nuevo las estructuras en un entorno 3D manipulable en el espacio. Las reconstrucciones por separado de manos y antebrazos, además, se utilizaron para realizar ATCs virtuales en todas las combinaciones posibles, que fueron la base del estudio de correlación.

La principal limitación de este software es que necesita personal habituado a su uso, pues aunque sea intuitivo de manejar, es necesaria cierta práctica para realizar la segmentación y reconstrucción 3D de una manera ágil. Por el contrario, se pueden cometer errores en las mediciones y procesamiento de las imágenes, así como perder un tiempo valioso dentro de la celeridad en la que se basan los protocolos de ATC. No obstante, cada vez más equipos de TAC y de otras técnicas de imagen llevan incorporados softwares de reconstrucción 3D distintos de VirSSPA, y por tanto cada vez hay más profesionales acostumbrados a su uso diario.

Escaneado de superficie:

El escáner de superficie es una tecnología relativamente barata y cómoda de emplear, en la que se utiliza una máquina de unas dimensiones tales que permite su transporte a cualquier sitio del hospital fácilmente. A día de hoy, la bibliografía disponible sobre el uso de el escaneo de superficie como herramienta para la planificación preoperatoria, así como su uso en el ámbito médico es escasa (46). El objetivo de su empleo en este proyecto fue comparar el potencial de esta técnica barata y portátil para la selección óptima de donantes de extremidad superior de una manera rápida y eficaz, con otras técnicas de procesamiento virtual de imágenes como el software VirSSPA. Desde luego esta es una técnica mucho más rápida que la realización de un angioTAC y su posterior reconstrucción y medida en VirSSPA, y no utiliza radiaciones ionizantes: para realizar un escáner de una mano se requieren dos o tres minutos solamente, y no existe riesgo de irradiación ni del observador ni de la pieza. Sin embargo, aunque pueda parecer un procedimiento cómodo y no exento de dificultad, se trata de un proceso complejo, puesto que es necesario barrer con el haz de luz toda la superficie que se quiere reconstruir y no hacer movimientos bruscos que impidan un registro correcto de las imágenes obtenidas por el escáner. De otro modo se solaparían partes en la reconstrucción 3D y ésta sería de mala calidad no apta para su uso en planificación preoperatoria.

Un escáner normal de una mano está compuesto por entre 80 y 120 imágenes que tienen que ser alineadas y registradas unas con otras para obtener la imagen 3D. En cada una de las 12 extremidades cadavéricas se escanearon sus superficies dorsal y volar, que posteriormente se procesaron y fusionaron para crear su modelo digital 3D. Los resultados obtenidos del escaneo de superficie de las 12 piezas cadavéricas no fueron satisfactorios. Se encontraron importantes dificultades en su realización que impidieron la fabricación de modelos 3D fidedignos y representativos de las extremidades:

- Para la creación de los modelos como ya se ha explicado, se necesitan dos barridos con el escáner, uno por su vertiente volar y otro por la dorsal, que luego han de fusionarse con el software del escáner haciendo coincidir los puntos comunes. Es imprescindible que no se produzcan cambios en el objeto escaneado en cuanto a posición espacial y configuración morfológica, dado que sino los dos escaneados serían diferentes y crearían modelos 3D inexactos. Esto

es precisamente lo que ocurrió en este proyecto: al tratarse de extremidades en freso criopreservadas, conservaban sus propiedades biológicas de elasticidad y movilidad. Esto hizo que al voltearlas 180°, ligeras variaciones de posición en cuanto a flexoextensión de los dedos o de la muñeca provocaran artefactos en las reconstrucciones 3D que invalidaron los modelos. Trabajar con esta técnica con objetos rígidos no biológicos (por ejemplo un jarrón, o una silla) resulta mucho más sencillo, puesto que conservan su estructura morfológica y posición se coloquen como se coloquen.

- Por otro lado, en toda extremidad existen espacios estrechos, pequeños recovecos u hoquedades en los que es muy difícil la entrada del haz de luz. Si la luz no es capaz de barrer dichos puntos, no quedan integrados en la forma 3D final. Esto ocurrió durante la realización de este proyecto, por ejemplo con los espacios interdigitales, apareciendo zonas sin reconstruir tridimensionalmente en el modelo 3D final obtenido a partir del escaneado de superficie.

Estos dos factores motivaron que fuese imposible hacer modelos 3D precisos del 100% de la anatomía de los especímenes con el escáner de superficie. Por tanto, no se pudo comprobar la fiabilidad de esta técnica en la valoración de las 11 medidas del protocolo UCLA (39) para la selección de donantes de extremidad superior, así como tampoco compararla con las otras técnicas de medida y selección. El que se trate de una técnica rápida, inocua y que se pueda realizar de una forma ambulatoria y portátil, son potenciales ventajas frente por ejemplo, a la suma de angioTAC y VirSSPA, potenciales ventajas que desaparecen si no conseguimos obtener modelos 3D definidos y fiables.

Impresión 3D:

Las nuevas tecnologías se van abriendo camino en el mundo de la medicina. La siguiente evolución lógica a la realidad virtual ha sido la impresión 3D. Por primera vez las imágenes 2D de los exámenes médicos convencionales son traducidas en modelos 3D no ya virtuales, sino reales, pudiendo incluso alcanzar dimensiones de escala real de las regiones de interés. En pocos años ha pasado de ser una técnica utilizada en campos como la industria, la arquitectura y el diseño gráfico, a integrarse en la medicina. En este campo, la impresión 3D encuentra en las imágenes radiológicas convencionales en 2D el sustrato perfecto para fabricar modelos de calidad sobre regiones anatómicas concretas (47).

La impresión 3D ofrece información muy importante de cara a la planificación de una cirugía. En la UGC de Cirugía Plástica del HUVR se lleva años utilizando modelos 3D para la planificación de cirugías reconstructivas complejas propias, sobre todo en el ámbito oncológico, y con otras UGCs tales como Cirugía Ortopedia y Traumatología en tumores óseos de huesos largos, así como tumores maxilares junto con la UGC de Cirugía Oral y Maxilofacial. Esa experiencia fue clave a la hora de elegir esta técnica para la realización de este proyecto. Por otro lado, se propuso su utilización para crear prótesis reconstructivas para el donante de extremidad superior.

En las építesis reconstructivas 3D se llevó a cabo la medición de todas las variables del protocolo UCLA (39). Se demostró (5.1.4. *Resultados de evaluación y medición de las variables de interés*) que estas építesis remedaban en gran medida a los modelos cadavéricos originales, y por tanto que eran aptas para una reconstrucción *ad*

integrum customizada del donante. Además, la tecnología seleccionada permite su realización en un lapso de tiempo razonable dentro del conjunto de pasos que han de realizarse en un ATC de extremidad superior, y por tanto permiten la reconstrucción del cadáver a tiempo para ser entregado a la familia.

Existen al menos dos revisiones muy recientes centradas en las potenciales ventajas y beneficios que la impresión 3D puede proporcionar a la cirugía plástica reconstructiva (52, 253). En ellas se recalca que siendo una técnica económica, y por tanto accesible en el mundo hospitalario, permite por un lado planificar cirugías de una manera personalizada, y por otro abrir un nuevo campo, el de la ingeniería tisular adaptada a las necesidades de cada paciente.

En cuanto a planificación preoperatoria personalizada, los modelos 3D permiten concebir al equipo quirúrgico diferentes ideas, vías de acceso, diseñar implantes, guías de corte y obtener una estimación precisa del defecto a reconstruir (52). Incluso ya sirven para fabricar modelos en silicona de pacientes reales con patología quirúrgica facial (como labio leporino) que precise corrección (254).

Si nos centramos específicamente en cirugía reparadora de extremidad superior, el prototipado rápido también ha sido utilizado para fabricar prótesis transitorias para pacientes amputados a nivel del hombro (54). En el caso concreto de los ATCs, la impresión 3D empieza a tener también aplicaciones: empieza a ser utilizada para reconstrucción de donantes de ATC facial mediante máscaras personalizadas (255), así como para fabricar modelos que les permitan a los cirujanos tener una idea de cómo sería una mano ideal a la hora de comparar con potenciales donantes en un caso de ATC de extremidad superior bilateral (27).

Sin embargo, este proyecto es el primero que utiliza la impresión 3D para la reconstrucción personalizada del cadáver donante en ATC de extremidad superior, así como para la validación de métodos específicos para la selección de donantes óptimos en dicho ATC.

[6.5. Tecnología de digitalización de imágenes, VirSSPA e impresión 3D como ayuda para la toma de decisiones en la selección del donante y en la planificación de la cirugía de ATC de extremidad superior:](#)

Los diferentes protocolos internacionales de ATC de extremidad superior recogen criterios semejantes para la selección de donantes, aunque no obstante presentan diferencias entre ellos. La mayoría de criterios son de carácter inmunológico/infeccioso y fenotípico (como concordancia de sexo y raza, similitud de tamaño entre extremidades, etc.), como ya se ha expuesto ampliamente a lo largo de este trabajo. Sin embargo, no existe hasta la fecha un protocolo que incluya criterios de selección mediante la valoración de variables objetivas, medibles con técnicas fiables y reproducibles, que desemboquen en una óptima selección. El único protocolo que se aproxima en este sentido es el del la UCLA (39), aunque sólo indica que deben seleccionarse donantes con unas extremidades morfológicamente similares a 11 medidas lineales y circunferenciales sin profundizar en el asunto.

Este proyecto, tomando como inspiración las 11 medidas de la UCLA, pretende aplicar las nuevas tecnologías de digitalización de imagen y procesado virtual para alcanzar

una selección óptima de donantes para un receptor dado, con métodos fiables y reproducibles. Además, utilizando estas mismas tecnologías, se alcanzará una reconstrucción customizada del cadáver donante.

6.5.1. Validación del método de medida para selección de donantes:

6.5.1.1. Estudio de concordancia entre tres observadores para tres métodos diferentes de medida:

Se habla de validez cuando un método o estudio cuantifica lo que realmente se propone medir. También se conoce como exactitud. Representa el grado de ausencia de error sistemático en las medidas. Hablamos de validez interna cuando se refiere a los individuos de un estudio en concreto, y de validez externa cuando los resultados son aplicables a otros individuos fuera de él.

Fiabilidad es el grado de reproducibilidad de un método de medida o estudio, es decir, el grado de similitud que presentarían los resultados si se repitiera el estudio en condiciones similares por los mismos o diferentes observadores.

Para que una prueba o método de medida o selección sea aceptado, éste ha de ser válido y fiable, es decir, debe demostrarse que mide de una manera correcta aquello que busca medir, y que diferentes observadores pueden llegar a mediciones similares utilizándolo en condiciones parecidas.

Por último, el valor real de la prueba sólo podrá ser establecido si el estudio se lleva a cabo en condiciones semejantes a la práctica clínica habitual, es decir, incorporando un espectro de pacientes a los que en condiciones normales se les aplicaría dicho procedimiento. Teniendo este último punto en cuenta:

- Se seleccionaron especímenes cadavéricos criopreservados en fresco sin conservantes como formol, lo que les hace presentar unas características tisulares casi idénticas al donante vivo a corazón latiendo, salvo por la ausencia de sangre.
- Se seleccionaron técnicas de medición analógica de uso diario en cirugía reconstructiva, como es la clásica medición con una regla/cinta métrica.
- Se seleccionaron técnicas de medida virtual que ya se utilizan semanalmente en la práctica clínica del HUVR para la planificación de cirugía reconstructiva, como son el angioTAC o el escáner de superficie.
- Se utilizó la impresión 3D para la elaboración de építesis reconstructivas sobre las que se realizaron mediciones. Esta técnica es ampliamente utilizada desde hace años para la planificación de reconstrucciones complejas en el HUVR.
- Los observadores del estudio están habituados al uso de estas técnicas para la planificación y realización de reconstrucciones complejas.

La concordancia entre observadores al medir las variables de interés, así como la fiabilidad y reproducibilidad de las tres diferentes técnicas (medidas analógicas sobre especímenes cadavéricos, medidas virtuales en modelos 3D, medidas analógicas sobre

epítesis de reconstrucción) fueron analizadas con el primer estudio de correlación intraclase. Los resultados obtenidos permiten afirmar que:

- Los tres métodos de medida han demostrado ser fiables y reproducibles por separado, con una concordancia excelente según un CCI superior a 0,75 en todas las diez variables analizadas (salvo dos excepciones puntuales que se desarrollarán posteriormente). La variable número 11, *“Distancia olécranon-estiloides”* sólo fue valorada con el método analógico de superficie mostrando similares resultados.
- Como únicas excepciones a lo anteriormente expuesto aparecen la variable *“Longitud del pulgar desde su base”*, que arrojó resultados no significativos en la medición 3D, y la variable *“Longitud del dedo índice desde su base”* con una concordancia buena-regular (CCI 0,4-0,75) en la medición en epítesis.

Es llamativo que de las diez variables comunes justo sean estas dos las que no arrojan buenos resultados. Si se analizan detalladamente, tienen aspectos en común que pueden justificar que estos resultados se den concretamente en estas medidas y no en otras. En primer lugar, son medidas lineales, mientras que todos los diámetros mostraron resultados significativos con $CCI > 0,75$. En segundo lugar, si analizamos las otras tres medidas lineales (*“Distancia pliegue muñeca-punta 3º dedo”*, *“Distancia primera comisura-punta 3º dedo”* y *“Longitud línea Kaplan”*), se aprecia que tienen límites bien definidos que facilitan su medición a los observadores y que podrían generar menores diferencias, y por tanto una mayor concordancia. Los diámetros, por su parte, también tienen límites bien definidos que el propio observador se encarga de acotar con la cinta métrica cerrando un perímetro.

La variable *“Longitud del pulgar desde su base”* no tiene un límite proximal tan bien definido. Algunos observadores podrían tomar como referencia de este límite el borde cutáneo de la primera comisura, mientras que otros pueden tomar como referencia la articulación metacarpofalángica, la trapezio-metacarpiana, o incluso palpar como referencia el límite proximal del espacio entre el 1º y 2º metacarpianos. Además, la longitud del 1º dedo puede variar si los diferentes observadores la miden por el borde cubital o por el borde radial del dedo, así como con el grado de abducción que impriman al dedo. La variable *“Longitud del dedo índice desde su base”* es un caso similar, puesto que dependiendo de lo que cada observador entienda por base del 2º dedo, así como el grado de extensión que le imprima y la vertiente del dedo que mida, se obtendrán medidas con un mayor o menor grado de variabilidad.

Con los resultados anteriormente descritos, las variables *“Longitud del pulgar desde su base”* medida en modelos virtuales 3D y la variable *“Longitud del dedo índice desde su base”* medida en epítesis reconstructivas, quedan razonablemente descartadas como variables óptimas para la selección de donantes. Con unos mejores criterios y una mejor definición de los puntos proximales y distales de estas dos variables que las acotasen mejor, se ayudaría a que disminuyeran la subjetividad y la variabilidad interobservador y probablemente de esa manera se logran también resultados excelentes de concordancia.

Un caso particular es el de la variable *“Diámetro del 3º dedo”* medida en epítesis, con un CCI de 0,745. En principio un $CCI < 0,75$ indicaría una concordancia no excelente, sino buena-regular. Sin embargo, los límites de los tramos del CCI no son rígidos sino orientativos, y por tanto estando tan próximo a 0,75 consideraremos que tiene una concordancia excelente.

- El método más fiable es la medición analógica con el 100% de resultados con $CCI > 0,75$. Le siguen en segundo lugar la medición en modelos virtuales 3D con una fiabilidad excelente en el 90% de mediciones (una variable no significativa, 10%), y en tercer lugar la medición en epítesis con una fiabilidad excelente en el 80% de mediciones, y buena-regular en el restante 20%. En este último caso ya se explicó que una de estas variables tiene una concordancia buena-regular con CCI 0,745 muy próximo al 0,75 que marcaría una concordancia excelente.
- Analizando las diez variables comunes medidas por los tres métodos (la variable número 11, *“Distancia olecranon-estiloides”* sólo pudo ser valorada por la medida analógica en cadáver) por separado, la medición analógica aparece como el método más fiable en el 50% de ellas (5/10), en segunda posición en el 40% (4/10), y en último lugar en el 10% (1/10). Por su parte, la medición sobre prótesis reconstructivas también aparece como el método más fiable en el 50% de variables (5/10), en segunda posición en el 20% (2/10) y en tercera en el 30% (3/10). Por otro lado, la medición en modelos 3D aparece como el segundo método más fiable en el 40% de casos, y como el tercero en el 60%.
- Si analizamos por separado las variables lineales y las circunferenciales, se llega a conclusiones similares.

- En las cinco variables lineales comunes a los tres métodos, la medición analógica en superficie mostró una fiabilidad excelente en el 100%, seguido de la medición de las variables en modelos 3D y en epítesis reconstructivas, ambas con una fiabilidad excelente en el 80% y buena-regular en el 20%.

La medición analógica en superficie presenta los valores más altos de fiabilidad en el 60% de las variables lineales, estando en segunda posición en el restante 40%. Le sigue la medición en prótesis reconstructivas, presentando los valores más altos de fiabilidad en el 40% de variables, quedando en segunda posición en el 20%. La medición 3D presenta los menores valores para el 60% de variables.

- En cuanto a las variables circunferenciales, diámetros, la medición analógica en superficie y la medida en modelos 3D mostraron una fiabilidad excelente para el 100% de dichos diámetros. Por otro lado, la medición de las variables en epítesis reconstructivas mostró una fiabilidad excelente en el 80%, y buena-regular en el restante 20%.

La medición analógica en prótesis reconstructivas presenta los valores más altos de fiabilidad en el 60% de las variables circunferenciales, estando en segunda posición en el restante 20%. Le sigue la medición analógica de superficie, presentando los valores más altos de fiabilidad en el 40% de variables, quedando en segunda posición en otro 40%. La medición 3D presenta los menores valores para el 60% de variables.

Teniendo en cuenta lo anterior, el método más fiable en términos globales es la medición analógica en superficie, seguida de la medición en epítesis

reconstructivas, y en último lugar, la medición en modelos 3D en VirSSPA. Tan sólo si estratificamos entre variables lineales/circunferenciales, en la medición de diámetros podría ser algo superior la medición en epítesis reconstructivas. Las epítesis son moderadamente flexibles, pero aún así mucho más rígidas en comparación con los especímenes criopreservados, que prácticamente presentan las características de compresibilidad y distensibilidad del tejido humano vivo. Según se apriete la cinta métrica más o menos alrededor del espécimen criopreservado, se pueden obtener diámetros mayores o menores respectivamente, lo que supone una variabilidad interobservador mayor que en epítesis reconstructivas, que precisan una mayor presión y fuerza para ser deformadas/comprimidas.

- El orden de fiabilidad y reproducibilidad de las diferentes técnicas según estos resultados también pueden ser explicados por la relativa dificultad para tomar estas medidas en los tres diferentes soportes, así como por la familiaridad que los diferentes observadores tengan con cada una de ellas y su subjetividad. Por un lado, los cadáveres criopreservados en fresco tienen propiedades tisulares muy similares a un espécimen vivo, sin presentar *rigor mortis*, por lo que se pueden manipular, mover y adaptar a una regla o cinta métrica para tomar las medidas, siendo por tanto la dificultad para su obtención, mínima. Así, el primer puesto lo ocupa la medición analógica en cadáver, tanto de manera global como si se tienen en cuenta las variables por separado, así como si se diferencia entre variables lineales y circunferenciales.

Las epítesis de reconstrucción de poliuretano tienen cierto grado de flexibilidad y elasticidad, pero no permiten una manipulación tan cómoda para la toma de medidas: por ejemplo, la abducción del pulgar y la extensión digital se ven limitadas. Consecuentemente, la medición con regla o cinta métrica se ve más dificultada.

Por otro lado, por lo general estamos mucho más habituados a tomar medidas analógicas en superficie (como en piezas cadavéricas o epítesis) con una herramienta manejable como puede ser una cinta métrica. Además, los métodos analógicos permiten palpar “salientes” y relieves en las piezas reales y epítesis que nos orientan a la hora de delimitar las distancias, cosa que en una malla 3D virtual se pierde. Se debe tener en cuenta también que tomar medidas con un software informático en modelos 3D requiere la manipulación del modelo en los tres ejes del espacio, así como una curva de aprendizaje hasta llegar a manejar el software de manera óptima.

Los modelos virtuales han de ser interpretados y manipulados por cada observador para tomar las medidas, lo cual hace que estas mediciones incorporen un grado de subjetividad mayor. Por ejemplo, los puntos de inicio y fin de la longitud a medir pueden diferir en un mayor grado que en un espécimen físico, aún siendo réplicas fidedignas de una anatomía perfectamente definida en un TAC, ya que estos límites o salientes no pueden palparse. Esto puede explicar porqué ocupa el último lugar en fiabilidad, tanto de manera global como si se tienen en cuenta las variables por separado, así como si se diferencia entre variables lineales y circunferenciales. El diferente grado de maestría entre observadores y su subjetividad a la hora de su manejo

podría explicar que esta técnica haya quedado en tercera posición, aunque cabe recordar que se trata también de un método con una fiabilidad excelente.

6.5.1.2. Estudio de concordancia entre tres métodos diferentes de medida:

Continuando con el estudio para la validación del método de selección de donantes, una vez demostrado que los tres métodos de medida son fiables y reproducibles por separado (salvo para las dos excepciones ya mencionadas), el siguiente paso fue comprobar si los tres métodos eran igualmente válidos y eficaces, así como intercambiables. Para ello se realizó el segundo estudio de correlación intraclase.

Cuando el CCI promedio es $>0,75$ para una variable dada medida por los tres observadores por separado, se puede tomar el valor medio del conjunto de esas mismas tres observaciones para un segundo estudio de correlación intraclase entre diferentes métodos de medida. Este segundo estudio busca valorar la concordancia entre los tres métodos.

Siguiendo los criterios ya expuestos, de las once variables del protocolo UCLA se pudieron incluir ocho. La variable *“Distancia olécranon-estiloides”* se excluyó ya que sólo fue valorada con el método analógico de superficie. Además se excluyeron otras dos que no obtuvieron un $\text{CCI} > 0,75$ significativo en los tres métodos en el primer estudio: la variable *“Longitud del pulgar desde su base”* arrojó resultados no significativos en el método de medición 3D, mientras que la variable *“Longitud del dedo índice desde su base”* obtuvo un $\text{CCI} < 0,75$ en la medición en epítisis.

Como ya se indicó previamente y aunque no reúnan criterios, se incluyeron de manera práctica en los cálculos del programa estadístico para demostrar que si el CCI es menor de 0,75 el estudio, arrojarán resultados no significativos. La interpretación de los resultados de este segundo estudio es la siguiente:

- Siete de las ocho variables (87,5%) obtuvieron resultados significativos con $\text{CCI} > 0,75$, con la única excepción de la variable *“Longitud 1ª comisura-3ª dedo”*, cuyos resultados no fueron significativos.
- Los resultados no significativos de la anterior variable, una vez más, se pueden explicar por la subjetividad que genera variabilidad a la hora de tomar medidas. Los límites imprecisos de lo que denominamos primera comisura, hace que los diferentes observadores tengan una variabilidad mayor al tomar esta medida según dónde subjetivamente consideren que se encuentra, pudiendo considerarse como primera comisura desde el margen cutáneo de la misma hasta el límite más proximal entre 1ª y 2ª metacarpianos. Esto vuelve a suponer una limitación del método de medida, aunque se podría solucionar siendo más preciso a la hora de definir los límites de las diferentes variables. No obstante, en el presente estudio se optó por no alterar la definición de las variables del protocolo UCLA, aunque vistas las conclusiones, sería necesario y recomendable en estudios futuros.
- Las dos variables (*“Longitud del pulgar desde su base”* y *“Longitud del dedo índice desde su base”*) que en el primer estudio de concordancia no tuvieron resultados estadísticamente significativos y de $\text{CCI} > 0,75$, obtuvieron lógicamente resultados no significativos en este segundo estudio de concordancia.

- Si de nuevo se diferencia entre variables lineales y diámetros, los cinco diámetros obtuvieron resultados significativos de concordancia excelente por encima de 0,75. Las variables “*Diámetro línea Kaplan*” con CCI 0,973 y “*Diámetro muñeca*” con CCI 0,942 obtienen los mejores resultados. Por su parte, de las tres variables lineales estudiadas, una de ellas obtiene resultados no significativos. La que obtiene mejores resultados es la “*Longitud línea Kaplan*” con un CCI 0,929.

Por tanto, de las diez medidas iniciales valoradas por los tres métodos, todas las circunferenciales obtienen resultados significativos y excelentes, mientras que por su parte esto sólo ocurre en dos de cinco (40%) de las lineales. Se puede concluir entonces, que a la hora de seleccionar un donante por semejanza anatómica/morfológica, las mediciones circunferenciales son más útiles, habiendo más concordancia entre observadores y métodos, y por tanto menores diferencias en su medida.

- Estos resultados demuestran que los tres métodos son fiables y reproducibles, que son concordantes sin diferencias significativas entre ellos para estas siete medidas en concreto del protocolo UCLA:
 - Los resultados avalan la precisión de las reconstrucciones de los biomodelos virtuales 3D obtenidos en VirSSPA a partir de los DICOM de los TAC de los especímenes cadavéricos.
 - También demuestran la precisión de la fabricación de las réplicas en poliuretano a partir de los datos de los DICOM de los especímenes cadavéricos.

Por tanto, cualquiera de los tres métodos podría utilizarse indistintamente y sería válido para la selección de donantes atendiendo a esas siete medidas

La bibliografía sobre ATC de extremidad superior indica que la selección de donantes debe realizarse por similitud morfológica y de tamaño, así como atendiendo a la similitud de criterios demográficos (edad, sexo, raza) y respetando criterios de infecciosos, serológicos e inmunológicos. Además, debe prestarse atención a que las extremidades donadas no posean elementos identificativos (tales como tatuajes o cicatrices) (39). Lo cierto es que no hay una gran disponibilidad de donantes de extremidad superior, siendo el proceso de donación por otra parte, complejo, y más prolongado que el de donación de órgano sólido (39). Esto hace que, una vez aprobada la donación por cumplimiento de los criterios demográficos y serológicos/infecciosos e inmunológicos, si el donante exhibe características morfológicas y anatómicas similares al receptor, se dé luz verde al ATC. Sin embargo, prácticamente ninguna publicación al respecto de ATC de extremidad superior valora o define qué criterios anatómico-morfológicos deben seguirse a la hora de seleccionar un donante compatible, más allá de que deben tener una forma y dimensiones parecidas. La excepción es el protocolo de la UCLA, que introduce las 11 medidas estudiadas en este proyecto para una selección más apropiada (4,39). No obstante, no se indica si unas u otras son más adecuadas o más importantes a la hora de la selección, ni el grado en el que unas u otras deben ser similares entre sí. El presente proyecto es el primero que intenta obtener medidas concretas que sean verdaderamente útiles para una selección óptima, así como determinar qué medidas pueden ser las más importantes e idóneas.

La mayoría de ATC de extremidad superior realizados hasta la fecha son de tercio distal de antebrazo, siendo una minoría proximales a este nivel. Además, la mayoría de ATCs se han indicado tras una amputación de la mano a nivel de carpo/muñeca, o por amputaciones multidigitales en lo que se conoce como mano metacarpiana. Por otro lado, la indicación más consensuada de ATC de extremidad superior es la amputación bilateral con mala o nula adaptación a prótesis (1,170). En estos casos, no se dispone de una mano contralateral en la que medir referencias de cara a un posible ATC, por lo que difícilmente se va a poder seleccionar el donante como indica la bibliografía por similitud morfológica/anatómica. Únicamente podría seleccionarse por criterios demográficos (edad, sexo, raza) e infecciosos/inmunológicos (4).

Ha quedado demostrado en este estudio que aquellas medidas que no tengan unos límites definidos introducen gran variabilidad entre observadores, y por tanto mayores diferencias a la hora de medirlas. Un ejemplo son las medidas cuyo límite es la primera comisura. Por otro lado, los diámetros sí están bien definidos, puesto que el punto de inicio y fin de la medida es el mismo. Además, la selección de un donante no es cuestión de un individuo único, sino que es tarea de un equipo de profesionales compuesto por varias personas. Aún más individuos pueden formar parte de esta decisión, por ejemplo, si la donación se produce en otro hospital, y ahí han de tomarse medidas para valorar la adecuación. Por tanto, han de seleccionarse medidas con unos criterios de medición muy bien definidos para disminuir al máximo la variabilidad y aumentar en lo posible la concordancia, así como unos tests fiables y reproducibles que vayan en la misma dirección.

Centrándose en las medidas, los resultados de este estudio demuestran que las variables circunferenciales o diámetros son las más apropiadas para la selección, puesto que de cinco estudiadas todas ellas alcanzaron una concordancia significativa y excelente tanto entre los tres observadores con cada método de medida, como entre los tres métodos comparados entre sí.

Los mejores resultados, con el mayor grado de concordancia entre observadores y técnicas, fueron para los diámetros de la muñeca y de la línea Kaplan. La mayoría de ATCs hasta la fecha se han indicado a nivel de tercio distal de antebrazo, por lo que el diámetro de la muñeca habitualmente está preservado (como es el caso del potencial receptor en nuestro Servicio). Es en estos casos es donde el método de selección de donantes desarrollado en este estudio más destaca. Incluso en aquellos casos de amputaciones metacarpianas, aunque fuesen bilaterales, el diámetro de la línea Kaplan también suele estar preservado, con lo que se dispondría de una medida adicional.

Siendo justo los diámetros de la muñeca y de la línea Kaplan, por este orden, las medidas más comúnmente preservadas en amputados bilaterales, puede asegurarse que son las más importantes y útiles durante la selección. Si el receptor conservara el pulgar, como por ejemplo en parte de los pacientes amputados transmetacarpianos, también su diámetro podría ser de gran utilidad. Por el contrario, los diámetros de 2º y 3º dedos no suelen estar conservados en amputados bilaterales, por lo que carecerían de relevancia clínica aún figurando en el protocolo UCLA. Como ya se comentará más tarde, su relevancia podría aumentar algo con los métodos de medida virtual y en epítesis.

En cuanto a las medidas lineales, sólo las variables *“Longitud línea Kaplan”* y *“Longitud pliegue muñeca-punta 3º dedo”*, por este orden de importancia, arrojaron

resultados de concordancia excelente estadísticamente significativos entre observadores y entre métodos de medida. En amputados bilaterales no existe posibilidad de tomar ambas medidas, por lo que su relevancia clínica es menor que el diámetro de la muñeca. Por otro lado, en una amputación transmetacarpiana suele estar conservada la línea Kaplan, por lo que su relevancia estaría al mismo nivel que la medida de su diámetro. Por el contrario, la medida "*Longitud pliegue muñeca-punta 3º dedo*" carece de relevancia clínica en amputados bilaterales, puesto que nunca va a ser factible su medición. De nuevo, su relevancia podría aumentar algo con los métodos de medida virtual y en építosis.

Existen en este apartado algunas limitaciones que merece la pena desarrollar. En primer lugar, se deben analizar los potenciales receptores amputados unilateralmente. Las indicaciones actuales son controvertidas, con un consenso mucho menor que en casos bilaterales. La corriente más aceptada considera indicado el ATC unilateral en aquellos casos de amputación de la mano dominante con mala adaptación a prótesis de la contralateral, con evidente repercusión en la vida diaria que genere gran dependencia, estando contraindicado en amputaciones unilaterales de mano no dominante (1,170). Para estos casos la técnica de selección de este estudio sería aún de mayor utilidad, puesto que podríamos utilizar la valoración de siete medidas diferentes en la extremidad preservada, tanto lineales como circunferenciales, y con tres métodos intercambiables de medida.

En segundo lugar, teniendo en cuenta que el nivel más frecuente de amputación en los ATCs es el tercio distal de antebrazo, hubiera sido muy informativo analizar en profundidad otra variable habitualmente preservada, la "*Distancia olécranon-estiloides*". Sólo se analizó la concordancia entre tres observadores con el método analógico en cadáver, siendo por otro lado excelente. En aquellas amputaciones bilaterales con pérdida distal al espacio radiocúbitocarpiano, únicamente se dispondría de esta medida y del diámetro de la muñeca para la selección de donantes apropiados, por lo que hubiera sido de gran utilidad tener esta información. El motivo por el que no se analizó es porque las építosis reconstructivas se adaptaron al nivel de amputación en los experimentos de ATC en cadáver, tercio distal de antebrazo, por lo que no precisaba reconstruirse hasta el olécranon y por tanto tampoco una reconstrucción 3D tan proximal.

Finalmente, este método de selección de donantes no sería válido ni útil para ATCs de extremidad superior proximales al tercio distal de la muñeca, puesto que no dispondríamos de ninguna medida de referencia. Cabe destacar una vez más, que este método ha sido pensado para adecuarse a las necesidades específicas del potencial receptor de nuestro Servicio, amputado bilateral a nivel de la articulación radiocubitocarpiana.

Una vez discutido qué medidas son relevantes en la práctica clínica real, y qué grado de importancia tienen de cara a la selección de donantes, también se deben analizar varios aspectos sobre los diferentes métodos de medida. Ya se ha demostrado ampliamente en párrafos anteriores que los tres son métodos fiables y reproducibles, puesto que de 31 variables analizadas (diez variables comunes a cada método mas la variable "*Longitud olecranon-estiloides*" en medición analógica de superficie) por tres observadores independientes se obtuvieron resultados estadísticamente significativos de concordancia excelente en 29 de ellas (salvo "*Longitud del pulgar desde su base*" en medición 3D y "*Longitud del dedo índice desde su base*" en építosis).

También se ha expuesto como los tres métodos son excelentemente concordantes para la medición de siete variables del protocolo UCLA, cinco circunferenciales y dos lineales, entre las cuales se encuentran las más relevantes de cara a una situación real de estudio de un potencial donante, por lo que sería indiferente tomar uno u otro para su valoración.

La medición analógica en superficie es la más sencilla y rápida de ejecutar de todas ellas, tanto en el donante como en el receptor. No se necesitan habilidades específicas ni entrenamiento previo, se puede realizar a pie de cama en planta, en UCI o en quirófano, y sólo precisa de una cinta métrica para su realización. Puede ser rápidamente ejecutada por varios o todos los integrantes del equipo quirúrgico, e incluso si se diera el caso, por el personal de un hospital remoto donde se valorase la adecuación del traslado del potencial donante al hospital de referencia. Eso sí, precisa que los límites de las variables a medir estén muy bien especificados para disminuir la variabilidad entre sujetos debido a la subjetividad de cada uno.

No obstante, plantea problemas de ejecución en el caso de amputados bilaterales. En amputaciones bilaterales proximales al tercio distal del antebrazo se carece de todas las medidas antropométricas analizadas, y sólo se dispone del diámetro de la muñeca si la amputación es a este nivel o por el tercio proximal de antebrazo. Estos son unos de los casos donde la medición en modelos 3D puede ser de mayor utilidad.

La medición de las variables en modelos virtuales 3D tiene también sus ventajas e inconvenientes. Desarrollando lo que se introducía en el párrafo anterior, los amputados bilaterales plantean importantes problemas para la selección de un donante apropiado, puesto que se carece de medidas antropométricas de comparación. Sin embargo, muchos de los pacientes dispondrán en su historia de pruebas radiológicas previas al momento de amputación, realizadas posteriormente al mecanismo lesional para valorar lesiones. El paradigma son los TAC para valorar lesiones osteoarticulares por ejemplo tras traumatismos, o los angioTAC para valorar lesiones vasculares, que pueden ser reconstruidos tridimensionalmente y utilizados para tomar estas medidas y compararlas con las de los donantes. Estas reconstrucciones pueden ser utilizadas además para la planificación quirúrgica del ATC. Es un proceso rápido, puesto que no consume más de cinco o diez minutos si se dispone de los archivos DICOM. Además no supone un coste adicional, puesto que la mayoría de escáners disponen de software de reconstrucción.

Esta herramienta también puede ser de gran ayuda para la selección de donantes. En el caso de un potencial donante se puede aprovechar un TAC o angioTAC que se le haya hecho previamente durante su ingreso, o que figure en su historia desde hace años, ya que las medidas antropométricas de las manos no varían una vez finalizado el crecimiento en la adolescencia. En cambio, si se trata de un ingreso urgente, como suele ser uno de los casos más frecuentes de donación de órganos, el de muerte encefálica, ya sea por causa hemorrágica o traumática, se suele realizar un TAC craneal de entrada. En un centro con un protocolo bien establecido de ATC de extremidad superior, se puede aprovechar esta circunstancia para realizar también un TAC de extremidades superiores. Esto no supone una pérdida de tiempo, puesto que se tardan unos pocos segundos en ampliar el estudio, así como tampoco una pérdida económica, puesto que forma parte de la misma prueba. Se puede dar el caso, también, de que contacten de otro centro para traslado y valoración de un potencial donante. Si existe un TAC previo de ese potencial donante, los datos pueden ser enviados y la

reconstrucción 3D valorada por el equipo quirúrgico de ATC en el hospital de referencia.

Por otro lado, esta técnica plantea algunos inconvenientes. En primer lugar, ha de disponerse de software de reconstrucción 3D, bien en la propia máquina radiológica, o bien con un software independiente (como en nuestro caso, VirSSPA). En la actualidad se dispone de numerosos softwares de reconstrucción 3D de uso rutinario en la mayoría de hospitales. Tal es así que la mayoría de escáners TAC disponen de esta opción por defecto. Por lo tanto, cada vez hay más profesionales habituados y con experiencia en el manejo de figuras 3D, que pueden tomar medidas en las mismas. Disponer de estos profesionales experimentados es fundamental para optimizar los tiempos y obtener unas mediciones precisas.

Hay que señalar también que en las reconstrucciones 3D puede entrañar mayor dificultad medir las variables, puesto que se trabaja con una malla poliédrica que hay que manipular en los tres ejes del espacio. Además, los límites de esas variables pueden ser más difíciles de determinar en comparación por ejemplo con la medición analógica. En esta última se puede hacer uso del tacto para localizar salientes óseos, líneas articulares, etc, que faciliten las medidas, mientras que en las reconstrucciones 3D no. Una vez más, la experiencia es un grado en la reconstrucción 3D.

Por su parte, la medición analógica en superficie de las epítesis de poliuretano es la que menor aplicación tiene en la práctica habitual, puesto que no se van a fabricar epítesis de reconstrucción a no ser que el donante ya haya sido seleccionado como tal. Además, la elaboración de epítesis para valoración de la idoneidad de un potencial donante mediante medidas antropométricas no sería eficiente, puesto que se perderían tiempo y recursos que en todo el proceso de la selección de donantes deben ser muy bien administrados y coordinados para que sea lo más ágil y rápido posible.

Sin embargo, el objetivo principal de realizar las mediciones fue comprobar que estas epítesis eran réplicas fidedignas de los especímenes reales. La concordancia entre observadores fue excelente en nueve de las diez medidas analizadas. Únicamente no sucedió esto con la variable *“Longitud del índice desde su base”*. Como ya se ha indicado previamente, las medidas cuyos límites están mal definidos pueden dar lugar a resultados poco concordantes. Por otro lado, los resultados fueron excelentes en cuanto a concordancia con los otros dos métodos de medida en siete de las diez variables comunes. Los resultados obtenidos demuestran la precisión de la fabricación de las réplicas a partir de los datos de los DICOM de los especímenes cadavéricos.

6.5.2. Estudio de correlación para selección óptima de donantes:

El modo en el que los diferentes centros que realizan ATCs de extremidad superior abordan la selección de donantes ha sido ampliamente desarrollado en este proyecto (4,39). Buscan fundamentalmente similitud anatómica, morfológica y de tamaño, aspectos demográficos comunes (edad, sexo, raza), y la exclusión de criterios infecciosos e inmunológicos que hagan al ATC incompatible. De la bibliografía publicada sólo el protocolo UCLA apela a 11 medidas de superficie que podrían orientar y ayudar en este proceso de selección, pero sin indicar en qué medida ni cómo.

Este proyecto pretende determinar en qué medida los estándares actuales de selección de donantes, mediante un comité de expertos formado por cirujanos

entrenados y experimentados en la realización de ATCs, son capaces de seleccionar donantes apropiados para una extremidad receptora dada, de manera subjetiva y con la única ayuda de su experiencia clínica. Para ello siguieron los criterios publicados hasta la fecha en selección de donantes de extremidad superior: basar su decisión en la búsqueda de similitudes morfológicas, anatómicas y de tamaño.

Se les presentaron en formato reconstrucción virtual 3D, cada uno de los once antebrazos trasplantados con seis manos diferentes, puntuando de 1 a 5 según menor o mayor concordancia la idoneidad o concordancia entre ellos. La suma de las puntuaciones de los diez observadores para cada trasplante generó la primera variable cuantitativa.

Resulta lógico pensar que la selección de donantes debiera estar fundamentada en criterios más objetivos que no dependieran en tan gran medida de la subjetividad humana, por ejemplo, basar la selección en mediciones que puedan ser valoradas de manera fiable y reproducible, y que puedan ser tomadas rápidamente. Ya se ha demostrado como la valoración de las medidas del protocolo UCLA por los tres métodos de medición analógica en superficie, en modelos 3D y en epítesis reconstructivas son fiables y reproducibles, con una concordancia excelente entre observadores y entre métodos.

De entre los tres, la medición analógica es la más relevante en la práctica clínica habitual. Además de ser la más fácil y rápida, y a la que se recurre en primer lugar en caso de valorar un potencial donante (39). Así, para cada trasplante virtual presentado al comité de expertos, se cuantificaron las diferencias entre las medias de las mediciones analógicas de las diez medidas UCLA por tres observadores (excluyendo la medida “*Distancia olecranon-estiloides*”), entre la extremidad donante y la receptora. Esto generó una segunda variable cuantitativa.

Al disponer de dos variables cuantitativas, para conocer su relación y como varía una según la otra, se debe recurrir a la correlación. En probabilidad y estadística, la correlación indica la fuerza y la dirección de una relación lineal y proporcionalidad entre dos variables estadísticas cuantitativas. Esta relación puede ser positiva o negativa. Se considera que dos variables cuantitativas están correlacionadas cuando los valores de una de ellas varían sistemáticamente con respecto a los valores homónimos de la otra: si tenemos dos variables A y B, existe correlación entre ellas si al aumentar (o disminuir) los valores de A lo hacen también los de B y viceversa. La correlación entre dos variables no implica, por sí misma, ninguna relación de causalidad

Esta relación entre dos variables cuantitativas queda representada mediante la línea de mejor ajuste, trazada a partir de la nube de puntos (Figs. 57-66). Los principales componentes elementales de una línea de ajuste y, por lo tanto, de una correlación, son la fuerza, el sentido y la forma:

- La fuerza mide el grado en que la línea representa a la nube de puntos: si la nube es estrecha y alargada, se representa por una línea recta, lo que indica que la relación es fuerte; si la nube de puntos tiene una tendencia elíptica o circular, la relación es débil.
- El sentido mide la variación de los valores de B con respecto a A: si al crecer los valores de A lo hacen los de B, la relación es directa (pendiente positiva); si al

crecer los valores de A disminuyen los de B, la relación es inversa (pendiente negativa).

- La forma establece el tipo de línea que define el mejor ajuste: la línea recta, la curva monotónica o la curva no monotónica.

En el test paramétrico de la correlación de Pearson, el coeficiente de Pearson es el índice que puede utilizarse para medir el grado de relación lineal de dos variables cuantitativas, con valores que varían en el intervalo $[-1,1]$, indicando el signo el sentido de la relación. En el test no paramétrico de la correlación de Spearman (utilizado en este estudio por la existencia de variables que no siguen la normalidad), se utiliza el coeficiente de Spearman, con idéntica interpretación al de Pearson:

- Si $r = 1$, existe una correlación positiva perfecta. El índice revela una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa: cuando una de ellas aumenta, la otra también lo hace en proporción constante.
- Si $0 < r < 1$, existe una correlación positiva.
- Si $r = 0$, no existe relación lineal. Pero esto no necesariamente implica que las variables son independientes: pueden existir todavía relaciones no lineales entre las dos variables.
- Si $-1 < r < 0$, existe una correlación negativa.
- Si $r = -1$, existe una correlación negativa perfecta. El índice revela una dependencia total entre las dos variables llamada relación inversa: cuando una de ellas aumenta, la otra disminuye en proporción constante.
- Valores absolutos de $r > 0,8$ indican una correlación fuerte entre ambas variables.

La correlación de Spearman arrojó los siguientes resultados: una correlación inversa estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con valores del coeficiente de Spearman oscilando entre -0,388 y -0,567, para las diez medidas estudiadas del protocolo UCLA. Estos resultados han de ser interpretados de manera apropiada:

- El signo de la correlación es negativo, lo que quiere decir que el sentido de la correlación es negativa: a medida que aumenta una variable, la otra disminuye. A medida que los diez expertos consideran que una mano es más apropiada y concordante para un antebrazo en concreto, las diferencias entre las medias de sus diez medidas UCLA disminuyen.
- Las nubes de puntos están muy dispersas y se distribuyen de manera muy sutil, en el mejor de los casos, en torno a una línea recta de pendiente negativa (Figs. 57-66). En cuanto a los coeficientes de correlación:
 - En una medida, “*Diámetro de muñeca*”, $r < -0,5$, -0,567 en concreto.
 - En siete de las diez medidas r adopta valores entre -0,4 y -0,5.
 - En dos de las diez medidas r es $> -0,4$.
- Los resultados son estadísticamente significativos, lo que significa que la probabilidad de que sean debidos al azar es baja.

Los resultados demuestran que efectivamente, existe una relación lineal negativa entre la valoración subjetiva que los expertos hacen de la similitud y concordancia

anatómica y morfológica entre donantes y receptores y las diferencias que realmente existen entre ambos, puesto que a medida que aumenta la puntuación que dan a los trasplantes, disminuyen las diferencias entre las medidas UCLA de donante y receptor. Es decir, los expertos son capaces de discernir que unas extremidades son más compatibles o similares que otras.

No obstante, los coeficientes de correlación no llegan, ni siquiera a aproximarse, al límite de 0,8 considerado como correlación fuerte. En el mejor de los casos, para la medida *“Diámetro de la muñeca”*, r alcanza el valor de -0,567. Con estos valores, que se mueven globalmente en valores de -0,45, debemos considerar que la fuerza de la correlación es débil. Esto significa que ambas variables están relacionadas, aunque de una manera débil. Por lo tanto, de este estudio se deduce que, aunque la valoración subjetiva de los expertos pueda suponer una ayuda u orientación sobre qué donante pueda o no ser apropiado, no debería ser considerada, al menos como método único y suficiente para la selección.

Además, se debe tener en cuenta que a los expertos se les proporcionaron las extremidades 3D de donante y receptor trasplantadas, es decir, que pudieron realizar la valoración teniendo enfrente ambos modelos. Esto en principio facilita la valoración de la adecuación entre ambas. En la práctica clínica habitual no se dispone de esta posibilidad, la valoración ha de hacerse, por lo general, de un potencial donante que se encuentra a distancia del potencial receptor, como por ejemplo, en una cama de UCI, en todo caso con la ayuda de fotografías.

Aumentar el tamaño muestral tampoco va suponer que se obtengan valores de correlación más intensos, en todo caso haría los resultados aún mas significativos, ya que aumentando el tamaño muestral lo que se consigue es disminuir los errores aleatorios debidos al muestreo.

Los resultados de este estudio avalan que la selección ha de hacerse de acuerdo a parámetros que disminuyan la variabilidad subjetiva, mediante métodos que sean fiables y reproducibles. Aún atendiendo a expertos en la materia, su subjetividad genera diferencias de criterio que pueden no reflejar la realidad.

En la primera parte de este estudio se demostró como la valoración del paquete de medidas del protocolo UCLA mediante los tres métodos de medida propuestos es una herramienta efectiva, fiable y reproducible, con correlación excelente entre diferentes observadores y tests, de manera que atenúa la variabilidad entre observadores y proporciona unos criterios más objetivos de selección. Dentro de estas medidas, los cinco diámetros son los que obtienen valores de concordancia más elevados, así como las variables lineales *“Longitud línea Kalplan”* y *“Longitud pliegue muñeca-punta 3º dedo”*. Los resultados obtenidos avalan la utilización de estas siete medidas como mejor método de selección de donantes de extremidad superior.

6.6. Fabricación de epítesis a medida mediante diseño digital y prototipado rápido para reconstrucción del donante:

Es responsabilidad del centro en el que se produzca la donación la reconstrucción *ad integrum* del cuerpo del donante (8,16,26,39). Normalmente la reconstrucción se realiza con prótesis cosméticas rudimentarias (similares a un maniquí de escaparate)

que sean de un tamaño y de un tono de piel similar, sin que se encuentre en la bibliografía ningún detalle más en su descripción más allá de similaridad de tamaño y color. Para ATCs faciales suelen fabricarse éptesis de resina o silicona mediante la obtención de moldes de alginato de la cara donante antes de la extracción. De este molde negativo se crea un molde de yeso que se utiliza para la obtención de la máscara de resina o silicona (255).

Idealmente, las prótesis deben estar preparadas antes del inicio de la cirugía, y deben colocarse tras la extracción, para que estén en su lugar a la hora de hacer entrega del cuerpo a la familia. En nuestro caso, estas prótesis se realizan en el propio centro, basadas en la anatomía 3D idónea seleccionada para el caso problema basado en los requisitos definidos en nuestro protocolo.

Esta aproximación a la reconstrucción del donante es uno de los puntos originales de este estudio y que presenta diversas fortalezas:

- En primer lugar, la reconstrucción se realizada según la anatomía del propio paciente, es decir, son prótesis customizadas que replican la anatomía real del paciente.
- Los resultados obtenidos en los dos estudios de concordancia demuestran la precisión de la fabricación de las réplicas a partir de los datos de los DICOM de TAC de los especímenes cadavéricos.
- Las éptesis se realizan en poliuretano de color similar al de la piel humana. Este procedimiento presenta dos ventajas fundamentales: por un lado el poliuretano es flexible y blando, por lo que se asemeja al tacto humano en mayor medida que las prótesis convencionales rudimentarias. Por otro lado, su color ayuda a disimular la extremidad donada y hace que sea menos detectable para la familia y allegados de cara a un velatorio.
- Otra ventaja fundamental es que las éptesis se fabrican en el mismo hospital donde se realiza el ATC, que suele ser el mismo de la donación según la mayoría de protocolos. Este punto sumado a que se realiza en un tiempo razonable, en nuestro estudio con un tiempo medio de fabricación de 8,5 h (5,5-14,5 h), permite que el cadáver sea entregado reconstruido a la familia en una ventana de tiempo razonable.
El hecho de utilizar férulas de termoplástico y cinta adhesiva para su colocación y adaptación facilita y agiliza el ensamblaje, pudiendo ser colocadas rápidamente y con un coste mínimo añadido. Además, se ocultan perfectamente bajo la ropa del cadáver.
- El hecho de que sea una técnica económica (53), así como el hecho de que se fabriquen en el mismo hospital (lo cual abarata el coste de contratar una empresa externa), hace económicamente accesible y aceptable esta técnica.

Hasta la fecha existen pocos trabajos, publicados sobre todo recientemente, que abordan la necesidad de una mejor reconstrucción de los donantes de ATC. Se empieza a considerar una correcta reconstrucción del cadáver, que debe realizarse de una manera más sofisticada, más allá de la colocación de un simple “parche” para la entrega del cuerpo a la familia. Para el primer ATC facial en Finlandia (255) se utilizó tecnología similar a la expuesta en este proyecto: a través de fotografías se crearon

imágenes virtuales 3D, que posteriormente fueron codificadas para la realización de una máscara fabricada por impresión 3D para la reconstrucción del cadáver.

Sin embargo, a pesar de ser el ATC de extremidad superior más frecuente que el facial, y con una historia más prolongada en el tiempo, no existen estudios ni trabajos similares. En este proyecto abordamos por primera vez la necesidad de sofisticar la reconstrucción de las extremidades donantes a través de prótesis “humanizadas” y customizadas, adaptadas a la fisionomía de cada donante.

Se obtuvieron réplicas fidedignas con un aspecto, color y textura similares a las piezas cadavéricas. Además, nuestro estudio estadístico demuestra que las dimensiones fueron muy similares, creando prótesis customizadas a las características de cada cadáver. En esta misma línea de adaptación a cada espécimen, el filamento de poliuretano puede seleccionarse entre un gran abanico de colores, permitiendo adoptar diferentes tonalidades de piel y razas.

7- CONCLUSIONES:

1. El ATC de extremidad superior se considera una técnica experimental. La indicación fundamental son los amputados bilaterales con mala adaptación a prótesis. La correcta selección de donantes y receptores es crucial.
Los resultados muestran un alto grado de función y recuperación de la calidad de vida. Las cifras de rechazo son bajas siempre que se cumpla la inmunosupresión. La pauta más utilizada es "la triple terapia". Las complicaciones en el ATC se relacionan principalmente con dicha inmunosupresión (*conclusión referida al objetivo 3.1*).
2. Se ha elaborado un protocolo de ATC de extremidad superior específicamente adaptado al HUVR y a nuestro potencial candidato, involucrando a un equipo multidisciplinar organizado según la metodología del Diseño de Procesos Asistenciales Integrados, que incorpora nuevas tecnologías de realidad virtual 3D y el entrenamiento del equipo quirúrgico (*conclusión referida al objetivo 3.2*).
3. No existe un protocolo quirúrgico universal. El equipo quirúrgico del HUVR se entrenó en el más habitual, inspirado en la cirugía de reimplante, según el orden: abordaje cutáneo, osteosíntesis, tenorrafias extensoras, anastomosis vasculonerviosas, tenorrafias flexoras, y adaptación cutánea.
El balance entre flexores y extensores de muñeca y dedos fue satisfactorio en la mayor parte de trasplantes en cadáver, observándose cascada cubital (*conclusión referida al objetivo 3.3*).
4. VirSSPA ha demostrado ser de gran utilidad en la creación de modelos virtuales 3D de extremidades reales, que han servido para la selección de donantes mediante la valoración de medidas analógicas de superficie y para la planificación preoperatoria de ATC mediante disecciones y trasplantes virtuales.
Por su parte, el escáner de superficie no ha resultado ser útil para las tareas mencionadas (*conclusión referida al objetivo 3.4*).
5. La medición analógica, la medición en modelos 3D virtuales con VirSSPA y la medición en építesis de reconstrucción, han demostrado ser fiables y reproducibles en grado muy similar para la selección de donantes de extremidad superior. Entre los tres, la medición analógica posee mayor relevancia clínica, seguida de la medición 3D.
Para la selección de donantes deben emplearse medidas de fácil obtención con criterios muy bien definidos. Las medidas circunferenciales poseen mayor relevancia clínica y son más fiables (*conclusión referida al objetivo 3.5*).

6. La fabricación de építesis reconstructivas para ATC de extremidad superior mediante impresión 3D es una técnica fiable, reproducible, económica y de rápida ejecución, permitiendo la reconstrucción del cadáver en tiempo y forma. Las építesis customizadas han probado ser fieles réplicas de la realidad en dimensiones, tacto y aspecto (*conclusión referida al objetivo 3.6*).

Referencias:

- 1- Salminger S, Roche AD, Sturma A, et al. Hand transplantation versus hand prosthetics: pros and cons. *Curr Surg Rep*. 2016;4:8.
- 2- Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, et al. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:422-429.
- 3- Østlie K, Skjeldal OH, Garfelt B, et al. Adult acquired major upper limb amputation in Norway: prevalence, demographic features and amputation specific features. A population-based survey. *Disabil Rehabil*. 2011;33:1636-49.
- 4- MacKay BD, Nacke E, Posner M. Hand transplantation, a review. *Bull Hosp Jt Dis*. 2014;72:76-88.
- 5- Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, et al. Human and allograft: report on first 6 months. *Lancet*. 1999;17;353:1315-20.
- 6- Jones JW, Gruber SA, Barker JH, et al. Successful hand transplantation: One-year follow-up. Louisville Hand Transplant Team. *N Engl J Med*. 2000;343:468-473.
- 7- Singh M, Sisk G, Carty M, et al. Functional outcomes after bilateral hand transplantation: a 3.5-year comprehensive follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 2015;137:185189.
- 8- Carlsen BT, Al-Mufarrej F, Moran SL. Surgical anatomy of hand allotransplantation. *Clin Anat*. 2013;26:578-83.
- 9- Siemionow MZ, Kulahci Y, Bozkurt M. Composite tissue allotransplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:e327-39.
- 10- Murphy BD, Zuker RM, Borschel GH. Vascularized composite allotransplantation: an update on medical and surgical progress and remaining challenges. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66:1449-55.
- 11- Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, et al. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation*. 2010;90:1590-4.
- 12- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956;160:277-282.
- 13- Gilbert R. Transplant is successful with a cadaver forearm. *Med Trib Med News* 1964;5:20-23.
- 14- Shores JT. Recipient screening and selection: who is the right candidate for hand transplantation. *Hand Clin*. 2011;27:539-43.
- 15- Brandacher G, Lee WP, Sneeberger S. Minimizing immunosuppression in hand transplantation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8:673-683.
- 16- Hartzell TL, Benhaim P, Imbriglia JE, et al. Surgical and technical aspects of hand transplantation: is it just another replant? *Hand Clin*. 2011;27:521-30.
- 17- Rampazzo A, Kutz JE, Kaufman C, et al. A cadaver study of the feasibility of multidigit allotransplantation for reconstruction of the metacarpal hand. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136:531-40.

- 18- Tobin GR, Breidenbach WC, Pidwell DJ, et al. Transplantation of the hand, face, and composite structures: evolution and current status. *Clin Plast Surg* 2007;34:271–8.
- 19- Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation* 2009;87:1497–504.
- 20- Klapheke MM, Marcell C, Taliaferro G, et al. Psychiatric assessment of candidates for hand transplantation. *Microsurgery* 2000;20:453-7.
- 21- Dobbels F, De Geest S, Cleemput I, et al. Psychosocial and behavioral selection criteria for solid organ transplantation. *Prog Transplant* 2001;11:121-30.
- 22- De Geest S, Dobbels F, Fluri C, et al. Adherence to the therapeutic regimen in heart, lung, and heart-lung transplant recipients. *J Cardiovasc Nurs* 2005;20:S88-98.
- 23- Morales I, Domanasiewicz A, Kaufman C, et al. Session B6: What can we do when complications ensue? Round table discussion with case illustrations. Paper presented at: IHCTAS 2013: 11th Meeting of the International Hand and Composite Tissue Allotransplantation Society; August 29–31, 2013; Wroclaw, Poland.
- 24- Ravindra KV, Buell JF, Kaufman CL, et al. Hand transplantation in the United States: experience with 3 patients. *Surgery* 2008;144:638-43.
- 25- Amirlak B, Gonzalez R, Gorantla V, et al. Creating a hand transplant program. *Clin Plast Surg* 2007;34:279-89.
- 26- Ravindra KV, Gorantla VS. Development of an upper extremity transplant program. *Hand Clin* 2011;27:531-8.
- 27- Galvez JA, Gralewski K, McAndrew C, et al. Assessment and planning for a pediatric hand transplant using 3-dimensional modeling: case report. *J Hand Surg Am* 2016;41:341-343.
- 28- Ninkovic M, Weissenbacher A, Gabl M, et al. Functional outcome after hand and forearm transplantation: what can be achieved? *Hand Clin.* 2011;27:455-65.
- 29- Lanzetta M, Dubernard JM, Petruzzo P. Hand Transplantation, pp 355-362. ISBN: 978-88-470-0373-6.
- 30- Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: The DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder, and hand) [corrected]. The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). *Am J Ind Med* 1996;29:602-608.
- 31- BenMarzouk-Hidalgo OJ, Cordero E, Gómez-Cía T, et al. First face composite-tissue transplant recipient successfully treated for cytomegalovirus infection with preemptive valganciclovir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5949-51.
- 32- Tobin GR, Breidenbach WC, Klapheke MM, et al. Ethical considerations in the early composite tissue allograft experience: a review of the Louisville Ethics Program. *Transplant Proc* 2005;37:1392–5.
- 33- Lanzetta M. The Italian experience. Atlanta (GA): International Hand and Composite Tissue Allograft. Society (IHCTAS); 2011.

- 34- Gordon CR, Siemionow M. Requirements for the development of a hand transplantation program. *Ann Plast Surg* 2009;63:262-73.
- 35- Halpern SD, Shaked A, Hasz RD, et al. Informing candidates for solid-organ transplantation about donor risk factors. *N Engl J Med* 2008;358:2832-7.
- 36- Ison MG, Hager J, Blumberg E, et al. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *Am J Transplant* 2009;9:1929-35.
- 37- Pruss A, Caspari G, Kruger DH, et al. Tissue donation and virus safety: more nucleic acid amplification testing is needed. *Transpl Infect Dis* 2010;12:375-86.
- 38- Humar A, Morris M, Blumberg E, et al. Nucleic acid testing (NAT) of organ donors: is the 'best' test the right test? A consensus conference report. *Am J Transplant* 2010;10:889-99.
- 39- McDiarmid SV, Azari KK. Donor-related issues in hand transplantation. *Hand Clin.* 2011;27:545-52
- 40- Siemionow MZ, Rampazzo A, Gharb BB. Addressing religious and cultural differences in views on transplantation, including composite tissue allotransplantation. *Ann Plast Surg* 2011;66:410-5.
- 41- Chang J, Mathes DW. Ethical, financial and policy considerations in hand transplantation. *Hand Clin* 2011;27:553-60.
- 42- Gacto-Sánchez P, Sicilia-Castro D, Gómez-Cía T, et al. Use of a Three-Dimensional Virtual Reality Model for Preoperative Imaging in DIEP Flap Breast Reconstruction. *J Surg Res* 2010;162:140-47.
- 43- Gacto-Sánchez P, Sicilia-Castro D, Gómez-Cía T, et al. Computer Tomographic Angiography with VirSSPA Three-Dimensional Software for Perforator Navigation Improves Perioperative Outcomes in DIEP Flap Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:24-31.
- 44- El Mundo. 2008. Separadas con éxito dos siamesas españolas unidas por el abdomen. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2008/07/03/tecnologiamedica/1215094892.html>
- 45- Gomez-Cia T, Sicilia-Castro D, Infante-Cossio P, et al. Second human facial allotransplantation to restore a severe defect following radical resection of bilateral massive plexiform neurofibromas. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:995-6.
- 46- Perez-Carrasco JA, Acha B, Gomez-Cia T, et al. 3D surgical planning in patients affected by lipodistrophy. *Comput Med Imaging Graph* 2015;40:128-37.
- 47- Petzold R, Zeilhofer HF, Kalender WA. Rapid prototyping technology in medicine-basics and applications. *Comput. Med. Imaging Graph.* 1999;23:277–284.
- 48- Gacto-Sanchez P, Sicilia-Castro D, Gomez-Cia T et al. Computed tomographic angiography with VirSSPA threedimensional software for perforator navigation improves perioperative outcomes in DIEP flap breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2010;125:24–31.
- 49- Fernandez-Alvarez JA, Infante-Cossio P, Barrera-Pulido F et al. Virtual reality AYRA software for preoperative planning in facial allotransplantation. *J. Craniofac. Surg.* 2014;25:1805–1809.
- 50- Suarez C, Acha B, Serrano C, Parra C, et al. VirSSPA: a virtual reality tool for surgical planning workflow. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2009;4:133–139.

- 51- Mallepree T, Bergers D. Accuracy of medical RP models. *Rapid Prototyping J.* 2009;15:325–332.
- 52- Kamali P, Dean D, Koolen PG, et al. The Current Role of Three-Dimensional (3D) Printing in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg* 2016;137:1045-55.
- 53- Zuniga JM, Carson AM, Peck JM, et al. The development of a low-cost three-dimensional printed shoulder, arm and hand prosthesis for children. *Prosthet Orthot Int* 2016 (Epub ahead of print). pii:0309364616640947.
- 54- Cavadas PC, Landin L, Thione A, et al. The Spanish experience with hand, forearm, and arm transplantation. *Hand Clin* 2011;27:443-454.
- 55- Jablecki J. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update on the Polish program. *Hand Clin.* 2011;27:433-42.
- 56- Hautz T, Engelhardt TO, Weissenbacher A, et al. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update on the Innsbruck program. *Hand Clin* 2011;27:423-32.
- 57- Cavadas PC, Landin L, Ibanez J. Bilateral hand transplantation: result at 20 months. *J Hand Surg Eur Vol* 2009;34:434–43.
- 58- Labana N, Messer T, Lautenschlager E, et al. A biomechanical analysis of the modified Tsuge suture technique for repair of flexor tendon lacerations. *J Hand Surg Br* 2001;26:297–300.
- 59- Kulikov YI, Dodd S, Gheduzzi S, et al. An in vitro biomechanical study comparing the spiral linking technique against the pulvertaft weave for tendon repair. *J Hand Surg Eur* 2007;32:377–381.
- 60- Bidic SM, Varshney A, Ruff MD, et al. Biomechanical comparison of lasso, Pulvertaft weave, and side-by-side tendon repairs. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:567–571.
- 61- Hashimoto T, Thoreson AR, An KN, et al. Comparison of step-cut and Pulvertaft attachment for flexor tendon graft: A biomechanics evaluation in an in vitro canine model. *J Hand Surg Eur* 2012;37:848–854.
- 62- Azari KK, Imbriglia JE, Goitz RJ, et al. Technical aspects of the recipient operation in hand transplantation. *J Reconstructive Microsurg* 2012;28:27–34.
- 63- Sunderland S. Rate of regeneration in human peripheral nerves; analysis of the interval between injury and onset of recovery. *Arch Neurol Psychiatry* 1947;58:251–295.
- 64- Chunasuwankul R, Ayrout C, Dereli Z, et al. Low dose discontinued FK506 treatment enhances peripheral nerve regeneration. *Int Surg* 2002;87:274–278.
- 65- Lanzetta M, Pozzo M, Bottin A, et al. Reinnervation of motor units in intrinsic muscles of a transplanted hand. *Neurosci Lett* 2005;373:138–143.
- 66- Chang J, Jones NF. Twelve simple maneuvers to optimize digital replantation and revascularization. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2004;8:161–6.
- 67- Stucki G, Sangha O. Principles of rehabilitation. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. 2nd edition, *Rheumatology*, 11. London: Mosby; 1998. p. 1–11, 14.
- 68- Bernardon L, Gazarian A, Petruzzo P, et al. Bilateral hand transplantation: functional benefits assessment in five patients with a mean follow-up of 7.6 years (range 4-13 years). *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68:1171-83.

- 69- Urso G, Barghitta T, Cossa P Return of sensibility and motor recovery of extrinsic and intrinsic muscles. In: Lanzetta M, Dubernard JM (eds): Hand Transplantation. Italy: Springer-Verlag, 2007, pp. 279-290.
- 70- Amadio PC. Outcome assessment in hand surgery and hand therapy: an update. *J Hand Ther.* 2001;14:63-7.
- 71- Barbier O, Penta M, Thonnard JL. Outcome evaluation of the hand and wrist according to the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Hand Clin.* 2003;19:371-8.
- 72- Thigpen C, Shanley E. Clinical assessment of upper extremity injury outcomes. *J Sport Rehabil.* 2011;20:61-73.
- 73- Bindra RR, Dias JJ, Heras-Palau C, et al. Assessing outcome after hand surgery: the current state. *J Hand Surg Br.* 2003;28:289-94.
- 74- Small CT, Bryant JT, Dwosh IL, et al. Validation of a 3D optoelectronic motion analysis system for the wrist joint. *Clin Biomech* 1996;11:481-3.
- 75- Cambridge-Keeling CA. Range-of-motion measurement of the hand. In: Hunter JM, Mackin EJ, Callahan AD, editors. *Rehabilitation of the hand: surgery and therapy.* 4th edition. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995. p. 93-107.
- 76- Dellon AL, Curtis RM, Edgerton MT. Reeducation in sensation in the hand after nerve injury and repair. *Plast Reconstr Surg* 1974;53:297.
- 77- Medical Research Council. Aids to examination of the peripheral nervous system. Memorandum no. 45. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.
- 78- Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J Rehabil Med* 2008;40:665-71.
- 79- Schuind FA, Mouraux D, Robert C, et al. Functional and outcome evaluation of the hand and wrist. *Hand Clin* 2003;19:361-9.
- 80- Carroll D. A quantitative test of upper extremity function. *J Chronic Dis* 1965;18:479-491.
- 81- Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey. *Med Care* 1992;30:473-483.
- 82- Shores JT, Brandacher G, Lee WP. Hand and Upper Extremity Transplantation: An Update of Outcomes in the Worldwide Experience. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:351e-60e.
- 83- Pei G, Xiang D, Gu L, et al. A report of 15 hand allotransplantations in 12 patients and their outcomes in China. *Transplantation* 2012;94:1052-1059.
- 84- Bos JD. The skin as an organ of immunity. *Clin Exp Immunol* 1997;107(Suppl 1):3-5.
- 85- Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991;9:271-96.
- 86- Aoki T, Fujinami T. Demonstration of tissue-specific soluble antigens in human skin by immunodiffusion. *J Immunol* 1967;98:39-45.

- 87- Kanitakis J, Jullien D, Petruzzo P, et al. Clinicopathologic features of graft rejection of the first human hand allograft. *Transplantation* 2003;76:688–93.
- 88- Schneeberger S, Gorantla VS, van Riet RP, et al. Atypical acute rejection after hand transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:688–96.
- 89- Cendales LC, Kanitakis J, Schneeberger S, et al. The Banff 2007 working classification of skin containing composite tissue allograft pathology. *Am J Transplant* 2008;8:1396–400.
- 90- Petruzzo P, Kanitakis J, Badet L, et al. Long-term follow-up in composite tissue allotransplantation: in-depth study of five (hand and face) recipients. *Am J Transplant* 2011;11:808–16.
- 91- Schneeberger S, Landin L, Jableki J, et al. Achievements and challenges in composite tissue allotransplantation. *Transpl Int* 2011;24:760–9.
- 92- Gorantla VS, Demetris AJ. Acute and chronic rejection in upper extremity transplantation: what have we learned?. *Hand Clin.* 2011;27:481-494.
- 93- Colvin R, Smith R. Antibody mediated organ allograft rejection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:807–17.
- 94- Lucas JG, Co JP, Nwaogwugwu UT, et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:579–92.
- 95- Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, et al. C4d deposition in acute rejection: an independent long term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:234–41.
- 96- Takemoto S, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1033–41.
- 97- Melcher M, Olson JL, Baxter-Lowe LA, et al. Antibody mediated rejection of a pancreas allograft. *Am J Transplant* 2006;6:423–8.
- 98- Hautz T, Zelger B, Grahammer J, et al. Molecular markers and targeted therapy of skin rejection in composite tissue allotransplantation. *Am J Transplant* 2010;10:1200–9.
- 99- Landin L, Cavadas PC, Ibanez J, et al. CD31-mediated rejection and C4d deposition in two composite tissue (bilateral hand) allograft recipients after induction with alemtuzumab. *Transplantation* 2009;87:776–81.
- 100- Kanitakis J, McGregor B, Badet L, et al. Absence of C4d deposition in human composite tissue (hands and face) allograft biopsies: an immunoperoxidase study. *Transplantation* 2007;84:265.
- 101- Matas A. Chronic rejection in renal transplant recipients—risk factors and correlates. *Clin Transplant* 1994;8:332.
- 102- Junge G, Tullius SG, Klitzing V. The influence of late acute rejection episodes on long-term graft outcome after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1716.
- 103- Demetris AJ, Murase N, Lee RG, et al. Chronic rejection. A general overview of histopathology and pathophysiology with emphasis on liver, heart and intestinal allografts. *Ann Transplant* 1997;2:27–44.
- 104- Murray JE. Organ transplantation (skin, kidney, heart) and the plastic surgeon. *Plast Reconstr Surg* 1971;47:425–31.

- 105- Kadiyala V, Ravindra K, Suzanne T, et al. Immunosuppressive protocols and immunological challenges related to hand transplantation. *Hand Clin* 2011;27:467-79.
- 106- Arias M, Campistol JM, Vincenti F. Evolving trends in induction therapy. *Transplant Rev (Orlando)* 2009;23:94-102.
- 107- Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770-81.
- 108- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010;10:535-46.
- 109- Ferguson R, Grinyo J, Vincenti F, et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroidavoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;11:66-76.
- 110- Hautz T, Brandacher G, Zelger B, et al. Immunologic aspects and rejection in solid organ versus reconstructive transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:3347-3353.
- 111- Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, et al. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 9):38-53.
- 112- Brandacher G, Ninkovic M, Piza-Katzer H, et al. The Innsbruck hand transplant program: update at 8 years after the first transplant. *Transplant Proc* 2009;41:491-4.
- 113- Lanzetta M, Petruzzo P, Dubernard JM, et al. Second report (1998-2006) of the International Registry of Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transpl Immunol* 2007;18:1-6.
- 114- Gazarian A, Abrahamyan DO, Petruzzo P, et al. Hand allografts: experience from Lyon team. *Ann Chir Plast Esthet* 2007;52:424-35.
- 115- Dubernard JM, Burloux G, Giraux P, et al. Three lessons learned from the first double hand transplantation. *Bull Acad Natl Med* 2002;186:1051-62.
- 116- Landin L, Cavadas PC, Rodriguez-Perez JC, et al. Improvement in renal function after late conversion to sirolimus-based immunosuppression in composite tissue allotransplantation. *Transplantation* 2010;90:691-2.
- 117- Radu CA, Horn D, Kiefer J, et al. Donor-derived transplant acceptance-inducing cells in composite tissue allotransplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:1684-91.
- 118- Wu S, Xu H, Ravindra K, et al. Composite tissue allotransplantation: past, present and future-the history and expanding applications of CTA as a new frontier in transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:463-5.
- 119- Shores JT, Brandacher G, Schneeberger S, et al. Composite tissue allotransplantation: hand transplantation and beyond. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18:127-31.
- 120- Nasir S, Klimczak A, Sonmez E, et al. New composite tissue allograft model of vascularized bone marrow transplant: the iliac osteomyocutaneous flap. *Transpl Int.* 2010;23:90-100.
- 121- Agencia Española del Medicamento. www.aemps.gob.es

- 122- Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:496–506.
- 123- Weir MR, Fink JC. Risk for post transplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1–13.
- 124- Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7:1506–14.
- 125- Johnston O, Rose CL, Webster AC, et al. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1411–8.
- 126- Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–40.
- 127- Bonatti H, Brandacher G, Margreiter R, et al. Infectious complications in three double hand recipients: experience from a single center. *Transplant Proc* 2009;41:517–20.
- 128- Broyles JM, Alrakan M, Ensor CR, et al. Characterization, prophylaxis, and treatment of infectious complications in craniomaxillofacial and upper extremity allotransplantation: a multicenter perspective. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:543-51.
- 129- Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, et al. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med.* 1981;70:405–411.
- 130- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;338:1741–1751.
- 131- Snyderman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;33(Suppl 1):S5–S8.
- 132- San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: Data from the RESITRA study group. *Am J Transplant.* 2007;7:964–971.
- 133- Kirkman RL, Strom TB, Weir MR, et al. Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation* 1982;34:347–351.
- 134- Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46:1–24.
- 135- Danzinger-Isakov L, Kumar D. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):S258–S262.
- 136- Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med.* 2002;346:867–869.
- 137- Gordon CR, Avery RK, Abouhassan W, et al. Cytomegalovirus and other infectious issues related to face transplantation: Specific considerations, lessons learned, and future recommendations. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:1515–1523.
- 138- Meningaud JP, Benjoar MD, Hivelin M, et al. Procurement of total human face graft for allotransplantation: A preclinical study and the first clinical case. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126:1181–1190.

- 139- Razonable RR, Eid AJ. Viral infections in transplant recipients. *Minerva Med.* 2009;100:479–501.
- 140- Gautam A, Fischer SA, Yango AF, et al. Cell mediated immunity (CMI) and post transplant viral infections: Role of a functional immune assay to titrate immunosuppression. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:2023–2026.
- 141- Rovira P, Mascarell L, Truffa-Bachi P. The impact of immunosuppressive drugs on the analysis of T cell activation. *Curr Med Chem.* 2000;7:673–692.
- 142- Chelmoński A, Jabłęcki J, Szajerka T. Insidious course of cytomegalovirus infection in hand transplant recipient: Case report, diagnostics, and treatment. *Transplant Proc.* 2011;43:2827–2830.
- 143- Fishman JA, Emery V, Freeman R, et al. Cytomegalovirus in transplantation: Challenging the status quo. *Clin Transplant.* 2007;21:149–158.
- 144- Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: Hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:222–242.
- 145- Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA* 1989;261:3607–3609.
- 146- Rubin RH, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE, et al. Infectious disease syndromes attributable to cytomegalovirus and their significance among renal transplant recipients. *Transplantation* 1977;24:458–464.
- 147- Singh N, Wannstedt C, Keyes L, et al. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: Impact on viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Transplantation* 2005;79:85–90.
- 148- Singh N. Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: Advantages of preemptive therapy. *Rev Med Virol.* 2006;16:281–287.
- 149- Gordon CR, Abouhassan W, Avery RK. What is the true significance of donor-related cytomegalovirus transmission in the setting of facial composite tissue allotransplantation? *Transplant Proc.* 2011;43:3516–3520.
- 150- Schneeberger S, Lucchina S, Lanzetta M, et al. Cytomegalovirus-related complications in human hand transplantation. *Transplantation* 2005;80:441–447.
- 151- Gordon CR, Siemionow M, Papay F, et al. The world's experience with facial transplantation: What have we learned thus far? *Ann Plast Surg.* 2009;63:572–578.
- 152- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. On behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96:333–360.
- 153- Zuckerman R, Wald A. Herpes simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):S104–S107.
- 154- Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1346–1353.

- 155- Walker RC, Paya CV, Marshall WF, et al. Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14:214–221.
- 156- Parize P, Rammaert B, Lortholary O. Emerging invasive fungal diseases in transplantation. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:668–675.
- 157- Ronfard R, Rossignac J. Triangulating multiply-connected polygons: A simple, yet efficient algorithm. *Computer Graphics Forum*, 13(3):C281–C292, 1994. *Proc. Eurographics'94*, Oslo, Norway.
- 158- Guézic A, Taubin G, Lazarus F, et al. Cutting and Stitching: Efficient Conversion of a Non-Manifold Polygonal Surface to a Manifold. Technical Report RC-20935, IBM Research, July 1997.
- 159- Deering M. Geometric Compression. *Siggraph '95 Conference Proceedings*, 13-20, August 1995.
- 160- Taubin G, Rossignac J. Geometry Compression through Topological Surgery. *ACM Transactions on Graphics*, April 1998.
- 161- Taubin G, Horn WP, F. Lazarus, et al. Geometric Coding and VRML. IBM Research TR RC-20925, July 1997.
- 162- Real, P. Porosity in 3D Digital images of heterogeneous materials: a Homological approach. *Workshop on Computational Algebraic Topology within the context of the Image(CATIMAG08) 2008*; 3-5
- 163- Molina-Abril, H, Real, P. Homological Computation using Spanning Trees. *CIARP09*.2009.
- 164- Mari, J.L., Real, P.: VOXELO: a project for computing and visualizing geometric/topological features for nD Digital images. *CATIMAG08, 2008*; 3-5.
- 165- Jones NF. Concerns about human hand transplantation in the 21st century. *J Hand Surg Am* 2002;27:771–87.
- 166- Kaufman CL, Blair B, Murphy E, et al. A new option for amputees: transplantation of the hand. *J Rehabil Res Dev* 2009;46:395–404.
- 167- Lanzetta M, Nolli R, Borgonovo A, et al. Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications. *J Hand Surg Br* 2001;26:511–6.
- 168- Dickenson D, Widdershoven G. Ethical issues in limb transplants. *Bioethics* 2001;15:110–24.
- 169- Benatar D, Hudson DA. A tale of two novel transplants not done: the ethics of limb allografts. *BMJ* 2002;324:971–3.
- 170- Bertrand AA, Sen S, Otake LR, et al. Changing attitudes toward hand allotransplantation among North American hand surgeons. *Ann Plast Surg*. 2014;72:S52-60.
- 171- Dumont M, Sann L, Gazarian A. Bilateral hand transplantation: Supporting the patient's choice. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70:147-151.

- 172- Breidenbach WC, Tobin GR, Gorantla VS, et al. A position statement in support of hand transplantation. *J Hand Surg Am* 2002;27:760–70.
- 173- Lees VC, McCabe SJ. The rationale for hand transplantation. *Transplantation* 2002;74:749–53.
- 174- Breidenbach WC, Gonzales NR, Kaufman CL, et al. Outcomes of the first 2 American hand transplants at 8 and 6 years posttransplant. *J Hand Surg Am* 2008;33:1039–47.
- 175- Graham B, Adkins P, Tsai TM, et al. Major replantation versus revision amputation and prosthetic fitting in the upper extremity: a late functional outcomes study. *J Hand Surg Am* 1998;23:783–91.
- 176- Brouha P, Naidu D, Cunningham M, et al. Risk acceptance in composite-tissue allotransplantation reconstructive procedures. *Microsurgery* 2006;26:144–9 [discussion: 149–50].
- 177- Andrew Lee WP. The debate over hand transplantation. *J Hand Surg Am* 2002;27:757–9.
- 178- Malt RA, McKhann CF. Replantation of severed arms. *JAMA* 1964;189:716–22.
- 179- Carty MJ, Hivelin M, Dumontier C, et al. Lessons learned from simultaneous face and bilateral hand allotransplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:423–432.
- 180- Shores JT, Lee WP, Brandacher G. Discussion: Lessons learned from simultaneous face and bilateral hand allotransplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:433–434.
- 181- Hacaoglu S. Sevkett Cavdar quadruple limb transplant fails, patient dies. *The Huffington Post (Canada)*: TheHuffingtonPost.com; 2012.
- 182- Kuo YR, Chen CC, Chen YC, et al. The first hand allotransplantation in Taiwan: a report at 9 months. *Ann Plast Surg* 2016;77:S12–5.
- 183- Schuind F, Abramowicz D, Schneeberger S. Hand transplantation: the state-of-the-art. *J Hand Surg Eur Vol* 2007;32:2–17.
- 184- Meyer VE. Hand amputations proximal but close to the wrist joint: prime candidates for reattachment (long-term functional results). *J Hand Surg Am* 1985;10:989–91.
- 185- Chen ZW, Meyer VE, Kleinert HE, et al. Present indications and contraindications for replantation as reflected by long-term functional results. *Orthop Clin North Am* 1981;12:849–70.
- 186- Scheker LR, Hodges A. Brace and rehabilitation after replantation and revascularization. *Hand Clin* 2001;17:473–80.
- 187- Chan SW, LaStayo P. Hand therapy management following mutilating hand injuries. *Hand Clin* 2003;19:133–48.
- 188- Silverman PM, Gordon L. Early motion after replantation. *Hand Clin* 1996;12:97–107.
- 189- Siemionow M, Mendiola A. Methods of assessment of cortical plasticity in patients following amputation, replantation, and composite tissue allograft transplantation. *Ann Plast Surg*. 2010;65:344–8.

- 190- Kaufman CL, Breidenbach W. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update from the Louisville hand transplant program. *Hand Clin* 2011;27:417-421.
- 191- Jablecki J, Kaczmarzyk L, Domanasiewicz A, et al. Result of arm-level upper-limb transplantation in two recipients at 19- and 30-months follow-up. *Ann Transplant* 2012;17:126-132.
- 192- Schneeberger S, Landin L, Jablecki J, et al. ESOT CTA Working Group. Achievements and challenges in composite tissue allotransplantation. *Transpl Int* 2011;24:760-769.
- 193- Cavadas PC, Ibanez J, Thione A, et al. Bilateral transhumeral arm transplantation: results at 2 years. *Am J Transplant* 2011;11:1085-1090.
- 194- McFarland LV, Hubbar-Winkler SL, Heinemann AW, et al. Unilateral upper-limb loss: satisfaction and prosthetic-device use in veterans and servicemembers from Vietnam and IOF/OEF conflicts. *J Rehabil Res Dev* 2010;47:299-316.
- 195- Roche AD, Rehbaum H, Farina D, et al. Prosthetic Myoelectric Control Strategies: a Clinical Perspective. *Curr Surg Reports*. 2014;2:44.
- 196- Biddiss EA, Chau TT. Upper limb prosthesis use and abandonment: a survey of the last 25 years. *Prosthet Orthot Int*. 2007;31:236–57.
- 197- Shores JT, Javed AA, Brandacher G, et al. The misuse of the terminology “standard of care” hampers innovations in surgery. *Ann Surg* 2014;260:973-974.
- 198- DuBois JM, Anderson EE. Attitudes toward death criteria and organ donation among healthcare personnel and the general public. *Prog Transplant* 2006;16:65-73.
- 199- Anker AE, Feeley TH. Asking the difficult questions: message strategies used by organ procurement coordinators in requesting familial consent to organ donation. *J Health Commun* 2011;16:643-59.
- 200- Siminoff L, Mercer MB, Graham G, et al. The reasons families donate organs for transplantation: implications for policy and practice. *J Trauma* 2007;62:969-78.
- 201- Majzoub RK, Cunningham M, Grossi F, et al. Investigation of risk acceptance in hand transplantation. *J Hand Surg Am* 2006;31:295–302.
- 202- Agich GJ. Extension of organ transplantation: some ethical considerations. *Mt Sinai J Med* 2003;70:141–7.
- 203- Szajerka T, Jurek B, Jablecki J. Transplanted fingerprints: a preliminary case report 40 months posttransplant. *Transplant Proc* 2010;42:3753–5.
- 204- Demetris AJ, Murase N, Starzl TE, et al. Pathology of chronic rejection: an overview of common findings and observations about pathogenic mechanisms and possible prevention. *Graft* 1998;1:52–9.
- 205- Morelon E, Petruzzo P, Kanitakis J, et al. Face Transplantation: Partial Graft Loss of the First Case 10 Years Later.
- 206- Terasaki PI. Histocompatibility testing in transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:250.
- 207- Kerman RH, Kimball PM, Lindholm A, et al. Influence of HLA matching on rejections and short- and long-term primary cadaveric allograft survival. *Transplantation* 1993;56:1242.

- 208- Patlolla V, Zhong X, Reed GW, et al. Efficacy of anti-IL-2 receptor antibodies compared to no induction and to antilymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1832–42.
- 209- Jindal RM, Das NP, Neff RT, et al. Outcomes in African-Americans vs. Caucasians using thymoglobulin or interleukin-2 receptor inhibitor induction: analysis of USRDS database. *Am J Nephrol* 2009;29:501–8.
- 210- Willoughby LM, Schnitzler MA, Brennan DC, et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons. *Transplantation* 2009;87:1520–9.
- 211- Shapiro R, Basu A, Tan H, et al. Kidney transplantation under minimal immunosuppression after pretransplant lymphoid depletion with thymoglobulin or campath. *J Am Coll Surg* 2005;200:505–15.
- 212- Kaufman DB, Leventhal JR, Axelrod D, et al. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction—long-term results. *Am J Transplant* 2005;5:2539–48.
- 213- Siemionow M, Nasir S. Immunologic responses in vascularized and nonvascularized skin allografts. *J Reconstr Microsurg* 2008;24:497–505.
- 214- Lee WP, Yaremchuk MJ, Pan YC, et al. Relative antigenicity of components of a vascularized limb allograft. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:401–11.
- 215- Wang HJ, Ding YQ, Pei GX, et al. A preliminary pathological study on human allotransplantation. *Chin J Traumatol* 2003;6:284–7.
- 216- Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, et al. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2008;86:487–92.
- 217- Tan HP, Donaldson J, Basu A, et al. Two hundred living donor kidney transplantations under alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy: 3-year follow-up. *Am J Transplant*. 2009;2:355–366.
- 218- Watson CJ, Bradley JA, Friend PJ, et al. Alemtuzumab (campath 1H) induction therapy in cadaveric kidney transplantation—efficacy and safety at five years. *Am J Transplant*. 2005;6:1347–1353.
- 219- Starzl TE. Acquired immunologic tolerance: with particular reference to transplantation. *Immunol Res*. 2007;38:6–41.
- 220- Gordon CR. Composite tissue allografts: Should we reconsider the terminology? *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:464e–465e.
- 221- Gordon CR, Siemionow M, Zins J. Composite tissue allotransplantation: A proposed classification system based on relative complexity. *Transplant Proc*. 2009;41:481–484.
- 222- Kawai T, Sachs DH, Sykes M, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N. Engl. J. Med*. 2013;368:1850–1852.
- 223- Orlando G, Soker S, Wood K. Operational tolerance after liver transplantation. *J. Hepatol*. 2009;50:1247–1257.

- 224- Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA* 2012;307:283–293.
- 225- Starzl TE. The ‘privileged’ liver and hepatic tolerogenicity. *Liver Transpl.* 2001;7:918–920.
- 226- Taieb A, Clavijo-Alvarez JA, Hamad GG, et al. Immunologic approaches to composite tissue allograft. *J Hand Surg Am.* 2007;32:1072–1085.
- 227- Leonard DA, Kurtz JM, Mallard C et al. Vascularized composite allograft tolerance across MHC barriers in a large animal model. *Am. J. Transplant.* 2014;14:343–355.
- 228- Sachs DH. Tolerance: of mice and men. *J. Clin. Invest.* 2003;111:1819–1821.
- 229- Sykes M. Mixed chimerism and transplant tolerance. *Immunity* 2001;14:417–424.
- 230- Leonard DA, Cetrulo CL Jr, McGrouther DA, et al. Induction of tolerance of vascularized composite allografts. *Transplantation* 2013;95:403–409.
- 231- Fontes P, Rao AS, Demetris AJ, et al. Bone marrow augmentation of donor-cell chimerism in kidney, liver, heart, and pancreas islet transplantation. *Lancet.* 1994;344:151–155.
- 232- Ciancio G, Miller J, Garcia-Morales RO, et al. Six-year clinical effect of donor bone marrow infusions in renal transplant patients. *Transplantation.* 2001;71:827–835.
- 233- Hettiaratchy S, Melendy E, Randolph MA, et al. Tolerance to composite tissue allografts across a major histocompatibility barrier in miniature swine. *Transplantation.* 2004;77:514–521.
- 234- Schneeberger S, Gorantla VS, Brandacher G, et al. Upper-extremity transplantation using a cell-based protocol to minimize immunosuppression. *Ann Surg* 2013;257:345–51.
- 235- Delis S, Ciancio G, Burke GW, et al. Donor bone marrow transplantation: chimerism and tolerance. *Transpl Immunol.* 2004;13:105–115.
- 236- Macedo C, Orkis E, Elinoff B, et al. Long-term effect of alemtuzumab induction on T cell memory and T regulatory cell (Treg) subsets in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:489.
- 237- Hutchinson JA, Riquelme P, Brem-Exner BG, et al. Transplant acceptance-inducing cells as an immune-conditioning therapy in renal transplantation. *Transpl Int* 2008;21:728e41.
- 238- Hutchinson JA, Brem-Exner BG, Riquelme P, et al. A cell-based approach to the minimization of immunosuppression in renal transplantation. *Transpl Int* 2008;21:742e54.
- 239- Warnecke G, Hutchinson JA, Riquelme P, et al. Postoperative intravenous infusion of donor-derived transplant acceptance-inducing cells as an adjunct immunosuppressive therapy in a porcine pulmonary allograft model. *Transpl Int* 2009;22:332e41.
- 240- Hutchinson JA, Roelen D, Riquelme P, et al. Preoperative treatment of a presensitized kidney transplant recipient with donor-derived transplant acceptance-inducing cells. *Transpl Int* 2008;21:808e13.

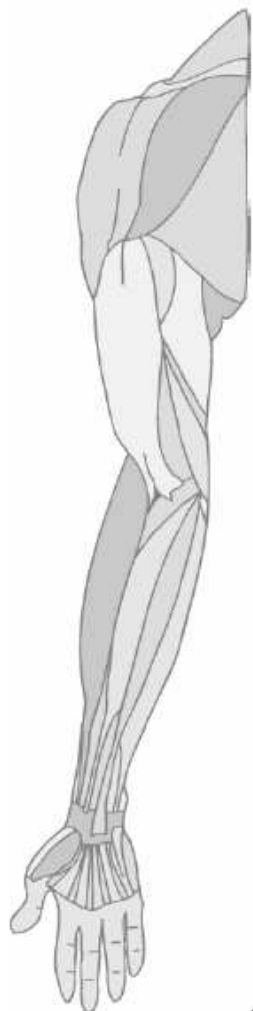
- 241- Fandrich F, Zhou X, Schlemminger M, et al. Future strategies for tolerance induction: a comparative study between hematopoietic stem cells and macrophages. *Hum Immunol* 2002;63:805e12.
- 242- Fandrich F, Lin X, Chai GX, et al. Preimplantation-stage stem cells induce long-term allogeneic graft acceptance without supplementary host conditioning. *Nat Med* 2002;8:171e8.
- 243- Hutchinson JA, Govert F, Riquelme P, et al. Administration of donor-derived transplant acceptance-inducing cells to the recipients of renal transplants from deceased donors is technically feasible. *Clin Transplant* 2009;23:140e5.
- 244- Hivelin M, Siemionow M, Grimbert P, et al. Extracorporeal photopheresis: from solid organs to face transplantation. *Transpl Immunol* 2009;21:117-28.
- 245- Tan J, Wu W, Xu X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:1169-77.
- 246- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823–31.
- 247- Kauffman HM. Malignancies in organ transplant recipients. *J Surg Oncol* 2006;94:431–3.
- 248- Landin L, Cavadas PC, Ibanez J, et al. Malignant skin tumor in a composite tissue (bilateral hand) allograft recipient. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:20e–1e.
- 249- Chung KC, Oda T, Saddawi-Konefka D, et al. An economic analysis of hand transplantation in the United States. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:589–98.
- 250- Blough DK, Hubbard S, McFarland LV, et al. Prosthetic cost projections for servicemembers with major limb loss from Vietnam and OIF/OEF. *J Rehabil Res Dev*. 2010;47:387–402.
- 251- Schneeberger S, Ninkovic M, Gabl M, et al. First forearm transplantation: outcome at 3 years. *Am J Transplant* 2007;7:1753–62.
- 252- Landin L, Cavadas P, Garcia-Cosmes P, et al. Perioperative ischemic injury and fibrotic degeneration of muscle in a forearm allograft. *Ann Plast Surg* 2011;66:202-9.
- 253- Jessop ZM, Al-Sabah A, Gardiner MD, et al. 3D bioprinting for reconstructive surgery: Principles, applications and challenges. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70:1155-1170.
- 254- Ueda K, Shigemura Y, Otsuki Y, et al. Three-Dimensional Computer-Assisted Two-Layer Elastic Models of the Face. *Plast Reconstr Surg* 2017;140:983-986.
- 255- Mäkitie AA, Salmi M, Lindford A, et al. Three-dimensional printing for restoration of the donor face: A new digital technique tested and used in the first facial allotransplantation patient in Finland. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69:1648-1652.

ANEXOS:

Anexo I: cuestionarios para valoración de función del ATC de extremidad superior:

DASH

Versión Española (España)



Instrucciones

Este cuestionario le pregunta sobre sus síntomas así como su capacidad para realizar ciertas actividades o tareas. Por favor conteste cada pregunta basándose en su condición o capacidad durante la última semana. Para ello marque un círculo en el número apropiado.

Si usted no tuvo la oportunidad de realizar alguna de las actividades durante la última semana, por favor intente aproximarse a la respuesta que considere que sea la más exacta.

No importa que mano o brazo usa para realizar la actividad; por favor conteste basándose en la habilidad o capacidad y como puede llevar a cabo dicha tarea o actividad.

© Institute for Work & Health 2006. All rights reserved.

Spanish (Spain) translation courtesy of Dr. R.S. Rosales, MD, PhD, Institute for Research in Hand Surgery, GECOT, Unidad de Cirugía de La Mano y Microcirugía, Tenerife, Spain

Por favor puntúe su habilidad o capacidad para realizar las siguientes actividades durante la última semana. Para ello marque con un círculo el número apropiado para cada respuesta.

	Ninguna dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Mucha dificultad	Imposible de realizar
1.-Abrir un bote de cristal nuevo	1	2	3	4	5
2.-Escribir	1	2	3	4	5
3.- Girar una llave	1	2	3	4	5
4.- Preparar la comida	1	2	3	4	5
5.-Empujar y abrir una puerta pesada	1	2	3	4	5
6.-Colocar un objeto en una estantería situadas por encima de su cabeza.	1	2	3	4	5
7.-Realizar tareas duras de la casa (p. ej. fregar el piso, limpiar paredes, etc.	1	2	3	4	5
8.-Arreglar el jardín	1	2	3	4	5
9.-Hacer la cama	1	2	3	4	5
10.-Cargar una bolsa del supermercado o un maletín.	1	2	3	4	5
11.-Cargar con un objeto pesado (más de 5 Kilos)	1	2	3	4	5
12.-Cambiar una bombilla del techo o situada más alta que su cabeza.	1	2	3	4	5
13.-Lavarse o secarse el pelo	1	2	3	4	5
14.-Lavarse la espalda	1	2	3	4	5
15.- Ponerse un jersey o un suéter	1	2	3	4	5
16.-Usar un cuchillo para cortar la comida	1	2	3	4	5

17.-Actividades de entretenimiento que requieren poco esfuerzo (p. ej. jugar a las cartas, hacer punto, etc.)	1	2	3	4	5
18.-Actividades de entretenimiento que requieren algo de esfuerzo o impacto para su brazo, hombro o mano (p. ej. golf, martillar, tenis o a la petanca)	1	2	3	4	5
19.-Actividades de entretenimiento en las que se mueva libremente su brazo (p. ej. jugar al platillo "frisbee", badminton, nadar, etc.)	1	2	3	4	5
20.- Conducir o manejar sus necesidades de transporte (ir de un lugar a otro)	1	2	3	4	5
21.- Actividad sexual	1	2	3	4	5
	No, para nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
22.- Durante la última semana, ¿ su problema en el hombro, brazo o mano ha interferido con sus actividades sociales normales con la familia, sus amigos, vecinos o grupos?	1	2	3	4	5

	No para nada	Un poco	Regular	Bastante limitado	Imposible de realizar
23.- Durante la última semana, ¿ha tenido usted dificultad para realizar su trabajo u otras actividades cotidianas debido a su problema en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5

Por favor ponga puntuación a la gravedad o severidad de los siguientes síntomas

	Ninguno	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
24.-Dolor en el brazo, hombro o mano.	1	2	3	4	5
25.- Dolor en el brazo, hombro o mano cuando realiza cualquier actividad específica.	1	2	3	4	5
26.-Sensación de calambres (hormigueos y alfilerazos) en su brazo hombro o mano.	1	2	3	4	5
27.-Debilidad o falta de fuerza en el brazo, hombro, o mano.	1	2	3	4	5
28.-Rigidez o falta de movilidad en el brazo, hombro o mano.	1	2	3	4	5

	No	Leve	Moderada	Grave	Dificultad extrema que me impedía dormir
29.- Durante la última semana, ¿cuanta dificultad ha tenido para dormir debido a dolor en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5

	Totalmente falso	Falso	No lo sé	Cierto	Totalmente cierto
30.- Me siento menos capaz, confiado o útil debido a mi problema en el brazo, hombro, o mano	1	2	3	4	5

Módulo de Trabajo (Opcional)

Las siguientes preguntas se refieren al impacto que tiene su problema del brazo, hombro o mano en su capacidad para trabajar (incluyendo las tareas de la casa si ese es su trabajo principal)

Por favor, indique cuál es su trabajo/ocupación: _____

Yo no trabajo (usted puede pasar por alto esta sección) .

Marque con un círculo el número que describa mejor su capacidad física en la semana pasada. **¿Tuvo usted alguna dificultad...**

	Ninguna dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Mucha dificultad	Imposible
1. para usar su técnica habitual para su trabajo?	1	2	3	4	5
2. para hacer su trabajo habitual debido al dolor del hombro, brazo o mano?	1	2	3	4	5
3. para realizar su trabajo tan bien como le gustaría?	1	2	3	4	5
4. para emplear la cantidad habitual de tiempo en su trabajo?	1	2	3	4	5

Actividades especiales deportes/músicos (Opcional)

Las preguntas siguientes hacen referencia al impacto que tiene su problema en el brazo, hombro o mano para tocar su instrumento musical, practicar su deporte, o ambos. Si usted practica más de un deporte o toca más de un instrumento (o hace ambas cosas), por favor conteste con respecto a la actividad que sea más importante para usted. Por favor, indique el deporte o instrumento que sea más importante para usted.

¿Tuvo alguna dificultad.:

	Ninguna dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Mucha dificultad	Imposible
para usar su técnica habitual al tocar su instrumento o practicar su deporte?	1	2	3	4	5
para tocar su instrumento habitual o practicar su deporte debido a dolor en el brazo, hombro o mano ?	1	2	3	4	5
para tocar su instrumento o practicar su deporte tan bien como le gustaría?	1	2	3	4	5
para emplear la cantidad de tiempo habitual para tocar su instrumento o practicar su deporte?	1	2	3	4	5

Cuestionario HTSS

APPEARANCE (max 15 points)

SKIN COLOR AND VASCULARIZATION

Normal	3 points
Abnormal	0 points

SKIN TEXTURE

Normal	3 points
Abnormal	0 points

HAIR GROWTH

Normal	3 points
Diminished	1.5 points
Abnormal	0 points

NAIL GROWTH

Normal	3 points
Diminished	1.5 points
Abnormal	0 points

MATCHING WITH CONTRALATERAL HAND (monolateral Tx – size, color, texture)

Excellent	3 points
Good	2 points
Fair	0.5 points
Poor	0 points

MATCHING WITH UPPER LIMB/BODY (bilateral Tx)

Excellent	3 points
Good	2 points
Fair	0.5 point
Poor	0 points

TOTAL	points
-------	--------

SENSIBILITY (max 20 points)**TACTILE SENSATION (Semmes-Weinstein monofilament testing)**

Median nerve	Green (1.65 – 2.83)	3 points
	Blue (3.22 – 3.61)	3 points
	Purple (3.84 – 4.31)	2 points
	Red (4.56)	1 point
	Red (6.65)	0 points
Ulnar nerve	Green (1.65 – 2.83)	3 points
	Blue (3.22 – 3.61)	3 points
	Purple (3.84 – 4.31)	2 points
	Red (4.56)	1 point
	Red (6.65)	0 points

PROTECTIVE SENSATION (hot-cold-pain)

Yes (median – ulnar)	5 points
Yes (median)	2 points
Yes (ulnar)	1 point
No	0 points
Radial nerve	1 point

DISCRIMINATIVE SENSATION*

Median nerve	S2PD – grade S4 (2–6 mm)	3 points
	S2PD – grade S3+ (7–12 mm)	2.5 points
	S2PD – grade S3 (>15 mm)	1.5 points
	S2PD – grade S2 (none)	0 points
Ulnar nerve	S2PD – grade S4 (2–6 mm)	3 points
	S2PD – grade S3+ (7–12 mm)	2.5 points
	S2PD – grade S3 (> 15 mm)	1.5 points
	S2PD – grade S2 (none)	0 points

* (Highet scale as modified by Dellon et al)

SWEATING:

Normal	2 point
Abnormal	0 points

TOTAL **points**

MOVEMENT (max 20 points)**ACTIVE RANGE OF MOTION**

Forearm (combined pronosupination):	>150°	2 points
	>120°	1 point
	>90°	0.5 points
Wrist (combined flexion/extension):	>90°	2 points
	>45°	1 point
	>25°	0.5 points
Thumb and long fingers [total digital range of motion (ROM) of contralateral or normal hand - %]:	>50%	2 points
	>25%	1 point
	>10%	0.5 points

STRENGTH (Jamar dynamometer)

Grip:	>10 kg	2 points
	>5 kg	1 point
	>2.5 kg	0.5 points
Pinch:	>2 kg	2 points
	>1 kg	1 point
	>0.5 kg	0.5 points

INTRINSIC MUSCLES ACTIVITY

Clinically useful	6 points
EMG detectable	3 points
None	0 points

CORTICAL REINTEGRATION OF THE HAND*

Yes	4 points
No	0 points

TOTAL points

* Based on a positive Functional Magnetic Resonance Imaging

PATIENT SATISFACTION AND GENERAL WELL BEING (max 15 points)**PATIENT SATISFACTION**

Very satisfied	5 points
Satisfied	3 points
Unsatisfied	0 points

WELL BEING

Physically and mentally healthy	5 points
On pharmacological treatment for side-effects	0 points
Permanent side-effects/pathologies from drugs	-5 points

QUALITY OF LIFE

Improved a lot	5 points
Improved	3 points
Same	0 points
Worsened	-3 points
Worsened a lot	-5 points

TOTAL points

PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL ACCEPTANCE (max 15 points)*

SOCIAL BEHAVIOR (max 7 points – 1 point each aspect)

Holding/shaking hands
Feeling well in a group
Overcoming sense of embarrassment
Sense of being accepted
Ability to create new relationships
Being able to overcome handicap
Satisfactory global social acceptance

AFFECTIVENESS (max 5 points – 1 point each aspect)

Caressing
Hugging
Touching
Sense of intimacy with partner
Satisfactory global affectiveness

BODY IMAGE (max 3 points – 1 point each aspect)

Sensation of having a complete body
Self confidence in personal appearance
Use of jewellery, watch etc. on hand/s

TOTAL points

* Based on subjective improvement compared to preoperative status

DAILY ACTIVITIES AND WORK STATUS (max 15 points)

ACTIVITIES OF DAILY LIFE (max 9 points – 1 for each activity)

Driving/riding a bicycle
Combing hair/personal hygiene/shaving
Grasping glass
Pouring water from bottle
Using cutlery/chopsticks
Brush teeth
Holding hands
Writing
Symmetrical use of hands

WORK STATUS

Employed 6 points
Unemployed 0 points

TOTAL points

Anexo II: informe del Comité de Ética del HUVR:



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CENTRO H.U. VIRGEN DEL ROCÍO

El Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen del Rocío de Sevilla, en Sesión celebrada el 29 de octubre de 2013 (Acta 09/13):

1. Ha procedido a la revisión del Proyecto titulado:
 - Código de CEI: **2013PI/266**
 - Presentado por **Tomás Gómez Cía**
 - Titulado: **"Alotrasplante de tejido compuesto en extremidades superiores (ATC): bases anatómico-experimentales y aplicación a nuevos modelos de conocimiento para reconstrucción de extremidades superiores". (PI-0281-2013)**
2. Tras su valoración procede a emitir **INFORME FAVORABLE** del mismo.

Y para que conste y surta los efectos oportunos se expide la presente certificación en Sevilla, a 8 de noviembre de 2013

Fdo.: **Javier Bautista Paloma**
Presidente



Información y consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN DE TRASPLANTE DE TEJIDO COMPUESTO EN EXTREMIDADES SUPERIORES

Como usted ya conoce, le ha sido diagnosticada una amputación bilateral de manos, que puede desarrollar múltiples complicaciones y limita su calidad de vida.

El tratamiento reconocido como más útil en la actualidad, en caso de mal resultado con la prostetización, es la realización de un trasplante de tejido compuesto de extremidades superiores que sustituya los tejidos que le faltan y que no pueden ser sustituidos por tejidos tomados de otras partes de su organismo. Este procedimiento quirúrgico constituye una actuación quirúrgica compleja, dado que implica la realización de múltiples anastomosis (uniones) entre venas, arterias y nervios, músculos, tendones y huesos.

En la realización de este acto quirúrgico es posible que surjan dificultades que incluso impidan la realización del trasplante. Éstas pueden relacionarse con complicaciones durante la extracción del tejido a trasplantar o porque se presenten alteraciones anatómicas que dificulten la realización de las uniones de las diferentes estructuras. Además de lo anterior, el trasplante puede conllevar una serie de complicaciones a las que se añaden las derivadas de la medicación que obligatoriamente debe administrársele para que su organismo tolere el nuevo tejido y disminuya la posibilidad de que se produzca rechazo (drogas inmunosupresoras).

Las complicaciones que más precozmente presenta el trasplante de tejido compuesto son derivadas de la realización de la propia cirugía del trasplante, de las anastomosis, las producidas por la existencia de un órgano “extraño” dentro del organismo (también denominadas inmunológicas) y las infecciosas, facilitadas por la administración de las drogas inmunosupresoras. Cada una de las complicaciones puede ser tratada con éxito, pero en ocasiones el tratamiento es complejo, pudiendo facilitar la aparición de otras, lo que puede hacer difícil su corrección, u ocasionando incluso el fallecimiento del paciente.

Existen igualmente una serie de complicaciones de aparición más tardía, generalmente con menor importancia clínica, derivadas del propio trasplante o de la medicación necesaria para su control. Entre éstas se encuentra el aumento de la tensión arterial, el aumento de peso, el incremento de los niveles de colesterol y los triglicéridos (aumento del riesgo de enfermedad de las arterias y del corazón), diabetes, osteoporosis, descenso de la función renal, etc.

Para combatir las complicaciones anteriormente referidas, es muy importante que siga adecuadamente las indicaciones que se le vayan administrando, en relación con la fase del trasplante en que se encuentre.

Igualmente, debe ser estricto en la toma de la medicación que se le indique, dado que de ello dependerá en gran medida su futuro y el del trasplante.

En su caso se han realizado todas las determinaciones y se han consultado a los profesionales médicos que se ha estimado oportunos, para intentar disminuir las complicaciones que puedan aparecer, pero esto en gran medida no puede predecirse.

La realización del trasplante lógicamente conlleva la necesidad de anestesia general, al igual que administrar sangre o productos derivados de ella (plasma, concentrado de plaquetas, hematíes, etc.) y como consecuencia de las complicaciones que puedan aparecer, en algunas ocasiones se precisa de nueva cirugía y, consecuentemente, de nuevas anestесias, bien generales, regionales o locales.

Para poder estudiar y valorar muchas de las complicaciones que aparecen en el postrasplante, es preciso la realización periódica de una biopsia cutánea (extracción de un pequeño fragmento de piel de la zona trasplantada, previa anestesia local, para su análisis al microscopio).

Tras la cirugía, será trasladado al Servicio de UCI/Reanimación, donde permanecerá mientras precise cuidados especiales, como podría ser respiración asistida en caso de que fuera necesario en su caso. Posteriormente, ingresará en la UGC de Cirugía Plástica y Quemados del Hospital. Su alta dependerá de las complicaciones que desarrolle. Tras el alta, el seguimiento será ambulatorio tal y como se le explicará en el momento oportuno.

Es posible que tras el alta deba ingresar de nuevo, bien para el estudio o para el tratamiento de algunas de las complicaciones que pueden desarrollarse.

El trasplante será realizado en su totalidad por profesionales (cirujanos, anestесistas, hematólogos, enfermeras, etc.) del Hospital Universitario Virgen del Rocío, con gran experiencia en cada una de sus especialidades que intervendrán.

El beneficio que se deriva de la realización de un trasplante de tejido compuesto en extremidades superiores no puede ser obtenido con ninguna otra actuación ni con ningún otro tratamiento, dado que lo que se pretende es aproximarse a la calidad de vida y supervivencia de una persona sin una secuela como la que usted padece.

Cuantas dudas, tanto del procedimiento quirúrgico como del seguimiento, le surjan le rogamos nos las comunique para poder aclarárselas.

Unidad de Trasplante de Tejidos Compuestos
Hospital Universitarios Virgen del Rocío

Fdo. Dr: Tomás Gómez Cía
Director de la UGC de Cirugía Plástica y Grandes Quemados

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TRASPLANTE DE TEJIDO COMPUESTO

Yo, D. _____, con DNI nº _____, he sido informado por el Dr. Gómez Cía de que al ser portador de una amputación bilateral de manos, con mala respuesta a la prostetización, de la posibilidad de realizar un trasplante de tejido compuesto, trasplante de ambas manos.

He sido informado igualmente de los beneficios, dificultades y complicaciones que esta cirugía presenta. Igualmente, se me ha informado de las dificultades especiales que presento para la realización del trasplante de tejidos compuestos de extremidades superiores.

Tras la información facilitada, he podido realizar todas las preguntas que he estimado oportuno, por lo que considero suficiente el conocimiento que en la actualidad poseo sobre el trasplante de Tejidos Compuestos.

Por todo lo anterior, acepto ser sometido a trasplante de tejido compuesto en ambas manos en el Hospital Universitario Virgen del Rocío por el equipo quirúrgico de trasplantes de este centro.

En a de

Fdo.: D.:

(Paciente)

D.N.I.:

Fdo.: D.:

(Testigo)

D.N.I.:

Fdo.:

(Representante de la UFATC)

INFORMACIÓN ACERCA DE INCLUSIÓN EN LA LISTA ACTIVA

Tras la inclusión en la denominada lista activa para el trasplante de tejido compuesto, debe usted prepararse porque en cualquier momento puede ser llamado para la intervención.

Mientras se encuentre en la lista activa le aconsejamos:

1. Que se encuentre siempre localizado (preferiblemente, en un teléfono móvil). Compruebe siempre que se desplace que existe cobertura.
2. No realice comidas copiosas. Siga las normas dietéticas que le ha indicado su médico.
3. Realice “fisioterapia” respiratoria con el instrumento que se le ha facilitado, en caso de que se le haya prescrito.
4. Debe acudir a la consulta de “lista activa” para un seguimiento ambulatorio mensual.
5. Sería deseable que sus familiares acudieran a donar sangre al Centro Regional de Transfusión. Con esta acción podrían, en buena manera, corresponder al consumo de derivados sanguíneos que el trasplante de tejidos compuestos conllevará.

Hoja de recogida de datos de ATC de Manos

Fecha y hora de inicio:	
Nº Experimento:	
Nº Serie:	
Lateralidad:	
Sexo:	
Edad:	
Raza:	
Color de piel:	

Observaciones (Tatuajes, cicatrices, etc.):

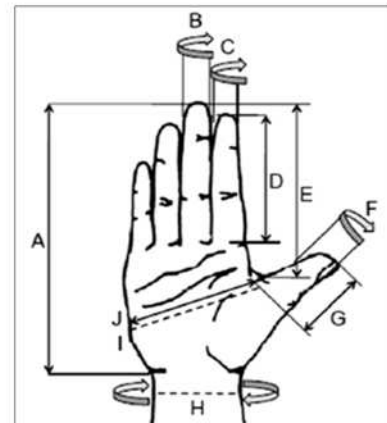


Fig. 1. Measurements for the hand and digits used by the UCLA hand transplant team. A, length of hand from fold to tip of middle finger; B, circumference of middle finger; C, circumference of index finger; D, length of index finger; E, length from first web space to middle finger; F, circumference of thumb; G, length of thumb from first web space; H, wrist circumference; I, hand circumference at Kaplan's cardinal line; J, Kaplan's cardinal line; K, ulnar length from the olecranon process to the styloid process.

¿Disección o Trasplante?:	
Tiempo (en minutos):	

Iniciales Observador:			
Medidas (en mm)	Medidas 1er Obs.	Medidas 2º Obs.	Medidas 3º Obs.
A: Pliegue muñeca - punta 3º dedo			
E: 1ª comisura - punta 3º dedo			
H: Diámetro muñeca			
G: Longitud pulgar desde 1ª comisura			
F: Diámetro pulgar			
D: Longitud índice			
C: Diámetro índice			
B: Diámetro 3º dedo			
J: Longitud linea Kaplan			
I: Diámetro mano Kaplan			
///: Longitud olécranon – estiloides			

Tiempos (en minutos)	Hora de Inicio	Hora de Fin	Tiempo total
Disección			
Disecciones y plastias cutáneas			
Disecciones vasculares			
Disecciones neurales			
Disecciones tendinosas: F (flexores) / E (extensores)	F / E	F / E	F / E
Osteotomías			
Trasplante			
Osteosíntesis			
Tenorrafías extensores			
Suturas vasculares			
Neurorrafías			
Tenorrafías flexores			
Adaptación sutura cutanea			

Anexo V: cuestionario para valoración por parte de diez expertos en ATC de la concordancia e idoneidad de los trasplantes virtuales, entre manos y antebrazos.

Nombre del observador:

Extremidades izquierdas	Grado de concordancia de 1 a 5 (1= concordancia nula; 5= concordancia total)					
Número	A	B	C	D	E	F
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Extremidades derechas	Grado de concordancia de 1 a 5 (1= concordancia nula; 5= concordancia total)					
Número	A	B	C	D	E	F
7						
8						
9						
10						
11						
12						